

16/5/6
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

001838666

WPI Acc No: 1977-59666Y/*197734*

Hypotensive mercaptoacyl-proline derivs. - prepd. by acylating proline or
its analogues with mercapto-carboxylic acid derivs. (BE 11.8.77)

Patent Assignee: SQUIBB & SONS INC E R (SQUI)

Inventor: CUSHMAN D W; ONDETTI M A

Number of Countries: 023 Number of Patents: 068

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2703828	A	19770818				197734 B
BE 851361	A	19770811				197734
NL 7701457	A	19770816				197735
US 4046889	A	19770906				197737
NO 7700464	A	19770912				197740
FI 7700437	A	19770930				197742
DK 7700596	A	19771017				197745
JP 52116457	A	19770929				197745
FR 2340932	A	19771014				197748
ZA 7700313	A	19771024				197750
SE 7701561	A	19771212				197801
PT 66181	A	19780125				197812
DD 129442	A	19780118				197814
US 4105776	A	19780808				197851
US 4154840	A	19790515				197922
IL 51297	A	19800331				198019
GB 1576161	A	19801001				198040
DE 2759862	A	19801106				198046
CS 7700925	A	19800915				198101
CS 7902329	A	19800915				198101
CS 7902330	A	19800915				198101
SU 747422	A	19800707				198110
CH 622503	A	19810415				198120
RO 69941	A	19800315				198120
CA 1101864	A	19810526				198125
CA 1102337	A	19810602				198126
AT 7700989	A	19810615				198129
AT 8000394	A	19810615				198129
AT 8000395	A	19810615				198129
AT 8000396	A	19810615				198129
AT 8000397	A	19810615				198129
CA 1103255	A	19810616				198129
CA 1103256	A	19810616				198129
CA 1103257	A	19810616				198129
CH 624931	A	19810831				198139
CH 624932	A	19810831				198139
NL 168509	B	19811116				198149
SE 8104660	A	19811207				198152
NL 8104046	A	19820104				198205
NL 8104047	A	19820104				198205
NL 8104048	A	19820104				198205

Available Copy

NL 8104049	A	19820104			198205
NL 8104050	A	19820104			198205
SU 845775	A	19810709			198219
SU 850001	A	19810725			198220
AT 8000393	A	19821115			198248
HU 24294	T	19830128			198311
JP 58189113	A	19831104			198350
JP 58189158	A	19831104			198350
JP 58189159	A	19831104			198350
FI 8302849	A	19831130			198407
FI 8302850	A	19831130			198407
FI 8302851	A	19831130			198407
HU 29995	T	19740228			198415
IT 1062293	B	19840523			198506
JP 60004815	B	19850206			198513
NL 177827	B	19850701			198534
JP 85056705	B	19851211			198603
JP 85059226	B	19851224			198604
NL 178844	B	19860102			198604
NL 178873	B	19860102			198604
NL 178874	B	19860102			198604
NL 179134	B	19860217			198613
DE 2759862	C	19891207			198949 N
DD 129442	B	19900110			199025 N
DD 283998	A	19901031			199115 N
DD 283999	A	19901031			199115 N
FI 9203916	A	19920901	FI 832851	A	19770210 199249
			FI 923916	A	19920901

Priority Applications (No Type Date): US 76751851 A 19761222; US 76657792 A 19760213; US 76698432 A 19760621

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
FI 9203916	A			C07D-000/00	Div ex application FI 832851

Abstract (Basic): DE 2703828 A

Cpds. of formula (I) and theis basic salts are new. In the formula, R is OH, amino or lower alkoxy; R1 and R4 are H, lower alkyl, phenly or phenyl-(lower alkyl); R2 is H, lower alkyl, phenyl (opt. substd. by halogen, lower alkyl or lower alkoxy), phenyl-(lower alkyl), diphenyl-(lower alkyl), triphenyl-(lower alkyl), lower alkylthiomethyl, phenyl-(lower alkylthiomethyl), lower alkanoylaminomethyl, -COR5, -C(=M)-M-R5, -C(=M)-NHR5, -SR6 or R7; R3 is H, OH or lower alkyl; R5 is lower alkyl, phenyl or phenyl-(lower alkyl); R6 is lower alkyl, hydroxy-(lower alkyl), amino (carboxy)-substd. lower alkyl, phenyl, or phenyl substd. by halogen, lower alkyl or lower alkoxy; R7 is a residue of formula (Ia) M is O or S; m is 1, 2 or 3; and n and p are 0, 1 or 2. (I) may be in the form of optical isomers or racemates (asterisks in formula (I) indicate asymmetric centres).

(I) are blockers of angiotensin converting enzyme. They inhibit conversion of angiotensin I into the hypertensive angiotensin II, and thus reduce or eliminate angiotensin-induced hypertension. (I) can be administered orally or parenterally. Dosage for reducing blood pressure is pref. ca. 1-50 mg/kg/day.

Specific (I) include 1-(2-benzoylthioacetyl)-L-proline, prepd. e.g. by acylating L-proline with chloroacetyl chloride in the presence of NaOH and reacting the product with thiobenzoic acid in the presence of K₂CO₃.

Title Terms: HYPOTENSIVE; PROLINE; DERIVATIVE; PREPARATION; ACYLATED; PROLINE; ANALOGUE; MERCAPTO; CARBOXYLIC; ACID; DERIVATIVE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-031/39; C07C-103/52; C07C-149/23; C07D-027/16; C07D-205/04; C07D-207/16; C07D-211/60; C07D-227/06; C07D-405/12

File Segment: CPI

⑪
⑫
⑬
⑭

Offenlegungsschrift 27 03 828

Aktenzeichen: P 27 03 828.4
Anmeldetag: 31. 1. 77
Offenlegungstag: 18. 8. 77

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

13. 2. 76 USA 657792
22. 12. 76 USA 751851

21. 6. 76 USA 696432

⑳

Bezeichnung

Prolinderivate und verwandte Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

㉑

Anmelder

E.R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J. (V St.A.)

㉒

Vertreter

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

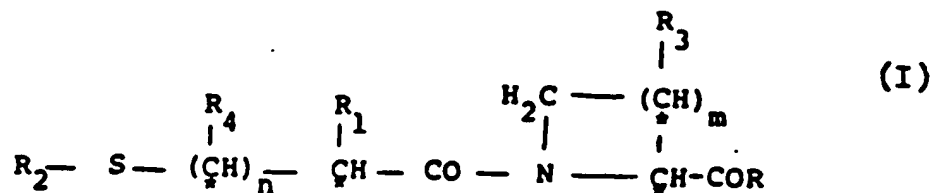
㉓

Erfinder:

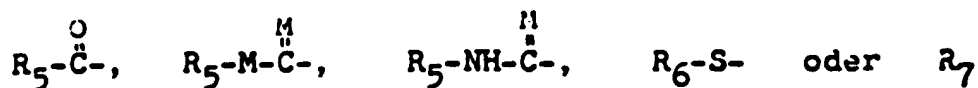
Ondetti, Miguel Angel, Princeton, Cushman, David Wayne, Trenton, N.J. (V.St.A.)

P a t e n t a n s p r ü c h e

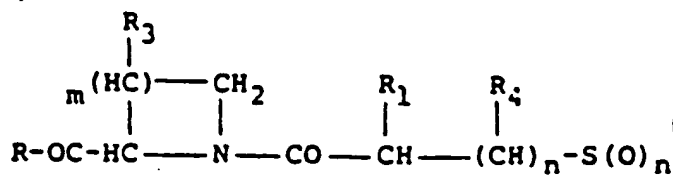
- 1.) Prolinderivate und verwandte Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der R eine Hydroxyl- oder Aminogruppe oder einen niederen Alkoxyrest, R_1 und R_4 Wasserstoffatome, niedere Alkylreste, Phenylgruppen oder phenylsubstituierte niedere Alkylreste, R_2 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine Phenylgruppe oder eine durch ein Halogenatom, einen niederen Alkyl-, einen niederen Alkoxy-, einen phenylsubstituierten niederen Alkyl-, einen diphenylsubstituierten niederen Alkyl-, einen triphenylsubstituierten niederen Alkyl-, einen niederen Alkylthiomethyl-, einen phenylsubstituierten niederen Alkylthiomethyl-, einen niederen Alkanoylamidomethylrest oder durch einen der Reste

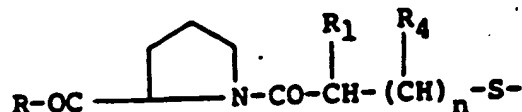


substituierte Phenylgruppe bedeutet, R_3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder einen niederen Alkylrest, R_5 einen niederen Alkylrest, eine Phenylgruppe oder einen phenylsubstituierten niederen Alkylrest und R_6 einen niederen Alkylrest, eine Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Phenylgruppe, einen hydroxysubstituierten niederen Alkyl- oder einen amino-(carboxy)-substituierten niederen Alkylrest darstellt, R_7 den Rest



darstellt, M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, m einen Wert von 1 bis 3 und n und p einen Wert von 0 bis 2 haben, sowie ihre basischen Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R eine Hydroxylgruppe oder einen niederen Alkoxyrest, R_1 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, R_2 ein Wasserstoffatom- oder einen der Reste R_5 -CO-, R_6 -S- oder R_7 bedeutet, R_3 und R_4 jeweils ein Wasserstoffatom, R_5 einen niederen Alkylrest oder eine Phenylgruppe, R_6 einen niederen Alkylrest und R_7 einen Rest der Formel

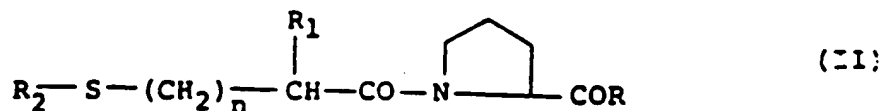


darstellt, in der R, R_1 und R_4 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, m den Wert 2 und n den Wert 0, 1 oder 2 hat.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R_3 und R_4 Wasserstoffatome bedeuten.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der m den Wert 2 hat und R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel II



in der R eine Hydroxylgruppe oder einen niederen Alkoxyrest, R_1 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R_2 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest bedeuten, und n den Wert 0, 1 oder 2 hat und ihre Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R eine Hydroxylgruppe bedeutet.
7. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der n den Wert 1 hat.
8. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R_2 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest bedeutet.
9. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet.
10. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R_2 eine Acetylgruppe bedeutet.
11. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet.
12. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.
13. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R eine Hydroxylgruppe und R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten.
14. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R eine Hydroxylgruppe, R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe bedeuten und n den Wert 0, 1 oder 2 hat.
15. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel II, in der R eine Hydroxylgruppe und R_1 und R_2 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten und n den Wert 0 hat.

24. Verbindungen nach Anspruch 23, der allgemeinen Formel I, in der R jeweils eine Hydroxylgruppe und R₁ ein Wasserstoffatom bedeuten und n den Wert 1 hat.

25. 1-(3-Mercapto-2-D-methylpropanoyl)-L-prolin.

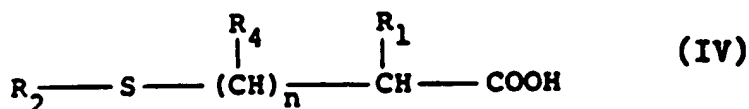
26. 1,1'-[Dithiobis-(2-D-methyl-3-propanoyl)]-bis-L-prolin.

27. Verbindungen nach Anspruch 17, 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Prolinring in der L-Form vorliegt.

28. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



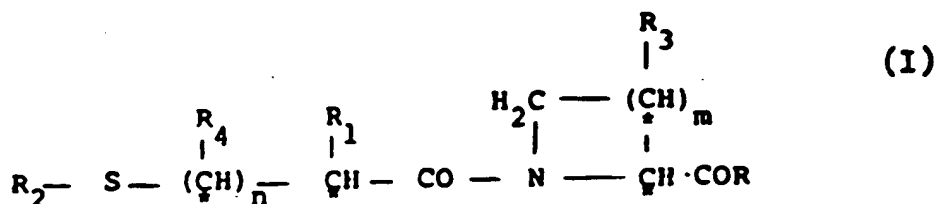
oder ihrem chemischen Äquivalent acyliert, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls mit einer Base zu einem Salz umsetzt.

29. Arzneimittel mit Angiotensin Converting Enzym blockierender Wirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 27.

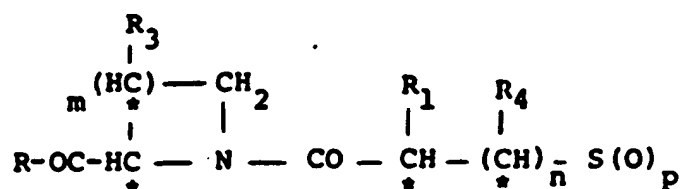
Case: M-657 792-S

" Prolinderivate und verwandte Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel "

Die Erfindung betrifft Prolinderivate und verwandte Verbindungen der allgemeinen Formel I


$$R_5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-, \quad R_5-M-\overset{\overset{M}{\parallel}}{C}-, \quad R_5-NH-\overset{\overset{M}{\parallel}}{C}-, \quad R_6-S- \quad \text{oder} \quad R_7$$

substituierte Phenylgruppe bedeutet, R_3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder einen niederen Alkylrest, R_5 einen niederen Alkylrest, eine Phenylgruppe oder einen phenylsubstituierten niederen Alkylrest und R_6 einen niederen Alkylrest, eine Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, einen niederen Alkyl- oder niederen Alkoxyrest substituierte Phenylgruppe, einen hydroxysubstituierten niederen Alkyl- oder einen amino-(carboxy)-substituierten niederen Alkylrest darstellt, R_7 den Rest



darstellt, M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, m einen Wert von 1 bis 3 und n und p einen Wert von 0 bis 2 haben, sowie ihre basischen Salze.

In der allgemeinen Formel I bezeichnen die Sternchen asymmetrische Kohlenstoffatome. Jedes der Kohlenstoffatome, an die die Substituenten R_1 , R_3 und R_4 gebunden sind, ist ein Asymmetriezentrum, wenn der Substituent kein Wasserstoffatom darstellt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als Stereoisomere oder als Razemate vorliegen. Die Erfindung betrifft sowohl die getrennten Isomeren als auch ihre racemischen Gemische. Die Enantiomeren, bei denen das asymmetrische Kohlenstoffatom der Aminosäure in der L-Konfiguration vorliegt, sind bevorzugt. Ebenfalls bevorzugt sind die Enantiomeren, in denen das α -Kohlenstoffatom in der Acylseitenkette, d.h. das Kohlenstoffatom, das den Rest R_1 trägt, in der D-Form vorliegt.

Die Salze können sich von anorganischen Basen, wie Ammoniak, Alkalimetallen, beispielsweise Natrium und Kalium, oder Erdalkalimetallen, beispielsweise Calcium und Magnesium oder von organischen Basen, wie Dicyclohexylamin, N,N'-Dibenzyl-

- 18
Äthylendiamin, N-Methyl-D-glycamin, N,N'-Bis-(dehydroabietyl)-Äthylendiamin, oder von Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin ableiten.

Nichttoxische, physiologisch verträgliche Salze sind bevorzugt, jedoch lassen sich andere Salze, wie die Salze mit Dicyclohexylamin in vorteilhafter Weise zur Isolierung und Reinigung der Produkte verwenden.

Die "niederen Alkylreste" sind unverzweigte oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl- und Isopentylgruppe. Die niederen Alkoxyreste enthalten ebenfalls höchstens 7 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy- und tert.-Butoxygruppe. Bevorzugte niedere Alkyl- oder Alkoxyreste enthalten höchstens 4 Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt sind die Reste mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen. Der bevorzugte phenylsubstituierte niedere Alkylrest ist die Phenylmethylgruppe.

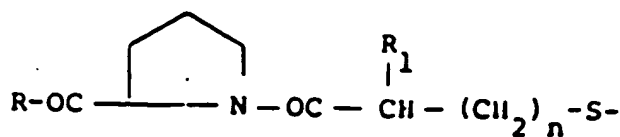
Die "niederen Alkanoylreste" sind Acylreste von Fettsäuren mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele sind die Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Diisobutyrylgruppe. Vorzugsweise enthalten die niederen Alkanoylreste höchstens 4 Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt ist die Acetylgruppe.

Als Halogenatome kommen Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome in Frage. Bevorzugt sind Chlor- und Bromatome.

Die substituierten Phenylreste tragen den Substituenten vorzugsweise in 4-Stellung. Die hydroxysubstituierten niederen Alkylreste besitzen eine Hydroxylgruppe an einem Alkylrest der vorstehend beschriebenen Art, vorzugsweise am endständigen Kohlenstoffatom. Spezielle Beispiele sind die Hydroxy-

Innerhalb der Verbindungen der allgemeinen Formel II sind die folgenden Untergruppen in der Reihenfolge (a) bis (r) ansteigender Bevorzugung als besonders bevorzugte Ausführungsformen herausgestellt:

- (a) R bedeutet eine Hydroxylgruppe,
- (b) n hat den Wert 1,
- (c) R_2 bedeutet ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,
- (d) R_2 bedeutet ein Wasserstoffatom,
- (e) R_2 bedeutet eine Acetylgruppe,
- (f) R_1 bedeutet ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,
- (g) R_1 bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- (h) R bedeutet eine Hydroxylgruppe und R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- (i) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe und n hat den Wert 0, 1 oder 2,
- (j) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 und R_2 jeweils ein Wasserstoffatom und n hat den Wert 0,
- (k) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 ein Wasserstoffatom, R_2 eine Acetylgruppe und n hat den Wert 1,
- (l) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 eine Methylgruppe, R_2 eine Acetylgruppe und n hat den Wert 1,
- (m) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 und R_2 jeweils ein Wasserstoffatom und n hat den Wert 1,
- (n) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 eine Methylgruppe, R_2 ein Wasserstoffatom und n hat den Wert 1,
- (o) R bedeutet eine Hydroxylgruppe, R_1 ein Wasserstoffatom, R_2 einen niederen Alkylthioest und n hat den Wert 1,
- (p) R_2 bedeutet den Rest



R jeweils eine Hydroxylgruppe, R_1 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, besonders ein Wasser-

- 6 -
AA

2703828

stoffatom oder eine Methylgruppe und n hat den Wert 0, 1
oder 2, besonders 1, M

(q) R_2 bedeutet den Rest $R_5-M-\overset{\overset{M}{\parallel}}{C}-$,
wobei M ein Sauerstoff- oder $\overset{\overset{M}{\parallel}}{S}$ Schwefelatom darstellt,

(r) R_2 bedeutet den Rest $R_5-NH-\overset{\overset{M}{\parallel}}{C}-$,
wobei M ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, vorzugs-
weise ein Schwefelatom darstellt.

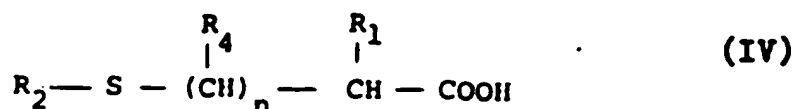
Alle möglichen Kombinationen der vorstehenden Definitionen
gehören ebenfalls zur bevorzugten Gruppe von Verbindungen.

Besonders bevorzugt sind die Stereoisomeren, in denen das
Prolin in der L-Form vorliegt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre bevorzug-
ten Untergruppen können nach verschiedenen Verfahren herge-
stellt werden.



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



oder deren chemischem Äquivalent hergestellt. Dies bedeutet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I nicht nur durch direkte Acylierung mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV hergestellt werden können, sondern auch über geeignete Zwischenstufen, beispielsweise durch Acylierung mit

(a) einer α -Halogencarbonsäure der allgemeinen Formel V



in der X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet, oder
 (b) einer p-Tosyloxycarbonsäure, d.h. in der allgemeinen Formel V bedeutet X einen p-Tosyloxyrest

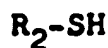


oder

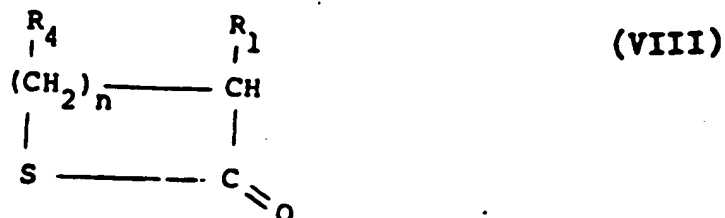
(c) einer substituierten Acrylsäure der allgemeinen Formel VI.



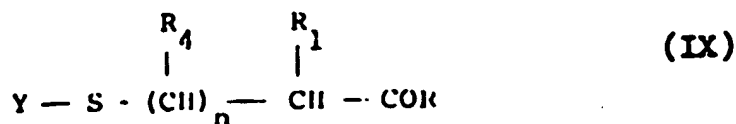
Die erhaltenen Acylierungsprodukte werden danach einer Verdrängungs- oder Additionsreaktion mit dem Anion eines Thiols oder einer Thiosäure der allgemeinen Formel VII unterzogen.



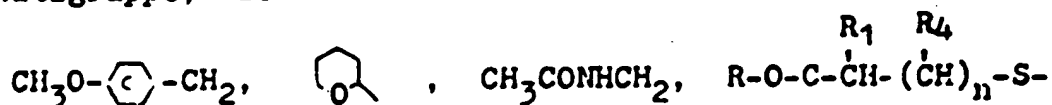
Die Acylierung kann auch mit einem Thiolacton der allgemeinen Formel VIII



in der n den Wert 1 oder 2 hat, oder mit einer Mercaptocarbonsäure der allgemeinen Formel IX



in der Y die für R_2 angegebene Bedeutung hat, oder eine Schutzgruppe, wie



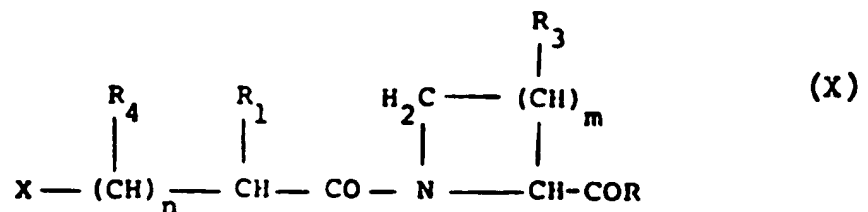
darstellt, erfolgen, falls die Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden sollen, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet. Die Schutzgruppe kann nach bekannten Verfahren abgespalten werden, beispielsweise durch Behandlung mit heißer Trifluoressigsäure, kalter Trifluormethansulfonsäure, Quecksilberacetat, Natrium in flüssigem Ammoniak oder mit Zink und Salzsäure. Eine Übersicht über die bekannten Verfahren zur Abspaltung der Schutzgruppe ist in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15, Teil 1, 1974, S. 736 ff. enthalten.

Bei Verwendung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV als Acylierungsmittel kann die Acylierung in Gegenwart eines Kopplungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt werden, oder die Carbonsäure kann durch Umwandlung in ihr gemischtes Anhydrid, symmetrisches Anhydrid, Säurechlo-

rid, Ester oder durch Verwendung des Woodward-Reagens K, N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin aktiviert werden. Eine Übersicht über die bekannten Acylierungsverfahren ist in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XV, Teil II, 1974, Seiten 1 ff. enthalten.

Spezielle Beispiele für geeignete Verbindungen der allgemeinen Formel III sind Prolin, Hydroxyprolin, 4-Methylprolin, Piperidin-2-carbonsäure, 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, Acetidin-2-carbonsäure sowie deren niedere Alkylester.

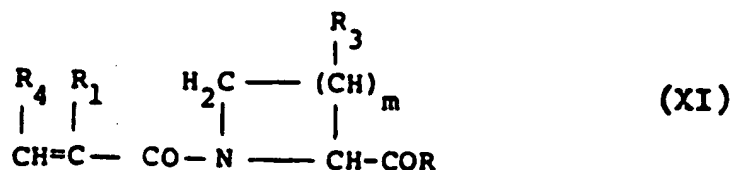
Nach einem bevorzugten Herstellungsverfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, besonders wenn R_2 den Rest R_5 -CO- bedeutet, durch Umsetzung einer Aminosäure oder deren Ester der allgemeinen Formel III mit einer Halogencarbonsäure der allgemeinen Formel V hergestellt, in der X ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom darstellt. Diese Umsetzung kann nach einem der bekannten Verfahren durchgeführt werden, wobei die Carbonsäure der allgemeinen Formel V vor der Umsetzung mit der Verbindung der allgemeinen Formel III durch Umwandlung in ein gemischtes Anhydrid, symmetrisches Anhydrid, Säurechlorid, aktiven Ester oder durch Verwendung des Woodward-Reagens K oder von N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydroxychinolin aktiviert wird. Durch die beschriebene Umsetzung wird eine Verbindung der allgemeinen Formel X erhalten.



Die Verbindung der allgemeinen Formel X kann beispielsweise mit dem Anion einer Thiosäure der allgemeinen Formel VII zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Falls R_2 in der erhaltenen Verbindung der allgemeinen

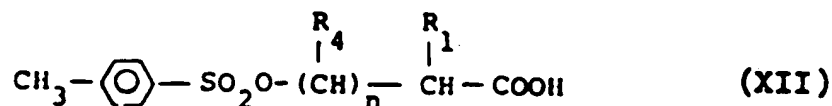
Formel I den Rest R_5 -CO- darstellt, kann durch Ammonolyse die Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten werden, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet. Falls R_2 eine Schutzgruppe darstellt, kann sie nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren abgespalten werden. Falls R in der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I einen Esterrest, beispielsweise eine tert.-Butoxy- oder tert.-Amyloxygruppe bedeutet, kann dieser durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure und Anisol abgespalten werden. Dadurch wird die entsprechende freie Carbonsäure erhalten. Andere Alkoxyreste können durch alkalische Hydrolyse in die Carboxylgruppe umgewandelt werden.

In einer anderen Ausführungsform kann die Acylierung mit einer substituierten Acrylsäure der allgemeinen Formel VI durchgeführt werden. Hierzu wird die Acrylsäure zunächst in das Säurehalogenid umgewandelt, und danach mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



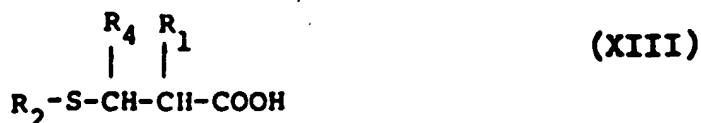
umgesetzt, die anschließend, wie vorstehend beschrieben, mit dem Thiol oder der Thiosäure der allgemeinen Formel VII behandelt wird.

Als Acylierungsmittel kann ebenfalls eine p-Tosyloxycarbonsäure der allgemeinen Formel XII



verwendet werden. Das erhaltene Zwischenprodukt wird wie vorstehend beschrieben weiterbehandelt.

In einer weiteren Ausführungsform kann die substituierte Acrylsäure der allgemeinen Formel VI zunächst mit der Thio- säure der allgemeinen Formel VII zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII



umgesetzt werden, die hierauf beispielsweise mit Thionyl- chlorid in ihr Säurehalogenid umgewandelt und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können auch durch eine mit einer Schutzgruppe versehenen ψ -Mercaptocarbonsäu- re der allgemeinen Formel XIV



acyliert werden, in der R_8 eine der vorstehend beschriebenen Schutzgruppen bedeutet. Nach der Acylierung kann die Schutz- gruppe nach einem der vorstehend beschriebenen bekannten Verfahren abgespalten werden.

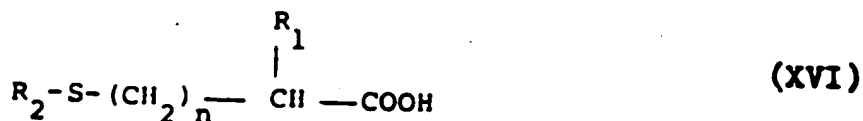
Weitere geeignete Acylierungsmittel sind Thiolactone, wie β -Propiothiolacton oder α -Methyl- β -propiothiolacton.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfin- dungsgemäßen Verfahrens werden die Verbindungen der allge- meinen Formel III mit einem Halogencarbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel XV



acyliert, in der X ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom und R_1 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder einen phenylsubstituierten niederen Alkylrest bedeutet und n den Wert 0, 1 oder 2 hat. Diese Umsetzung wird in Gegenwart einer Base, wie verdünnter Alkalilauge, Alkalimetallbicarbonat- oder -carbonatlösung bei niedriger Temperatur, beispielsweise etwa 0 bis 15°C, durchgeführt. Das erhaltene Zwischenprodukt wird ebenfalls in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer Alkalimetallcarbonatlösung mit dem Anion eines Thiols oder einer Thiosäure der allgemeinen Formel VII umgesetzt, und danach in bekannter Weise aufgearbeitet. Falls in der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I R_2 den Rest R_5 -CO- darstellt, kann sie durch Ammonolyse, beispielsweise mit konzentriertem Ammoniak oder mit einer Lösung von Ammoniak in einem Alkohol, oder durch alkalische Hydrolyse, beispielsweise mit einer Metallhydroxidlösung, in die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, umgewandelt werden. Falls die verwendete Verbindung der allgemeinen Formel III die freie Carbonsäure ist, kann die erhaltene Carbonsäure der allgemeinen Formel I durch Veresterung mit einem Diazoalkan, wie Diazomethan, oder mit einem 1-Alkyl-3-p-tolyl-triazin, wie 1-n-Butyl-3-p-tolyltriazin, in einen Ester umgewandelt werden. Der Ester, vorzugsweise der Methylester, kann fernerseits durch Behandlung mit einer Lösung von Ammoniak in einem Alkohol, in das entsprechende Carbonsäureamid umgewandelt werden.

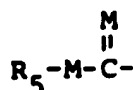
In einer anderen Ausführungsform wird ein Ester, vorzugsweise der tert.-Butylester, der allgemeinen Formel III in einem wasserfreien Medium, wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, mit einer Thiocarbonsäure der allgemeinen Formel XVI



in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonylbisimidazol, Äthoxyacetylen, Diphenylphosphorylazid oder einem ähnlichen Kopplungsmittel bei einer Temperatur von etwa 0 bis 10°C umgesetzt. Der Esterrest kann hierauf beispielsweise durch Behandlung mit Trifluoressigsäure und Anisol bei Raumtemperatur abgespalten werden.

Die Umsetzung eines Esters der allgemeinen Formel III, in der R einen niederen Alkoxyrest, vorzugsweise eine tert.-Butoxygruppe bedeutet, mit einem Thiolacton, wie β -Propiothiolacton oder α -Methyl- β -propiothiolacton kann in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Methylenchlorid, bei Temperaturen von etwa 0°C bis Raumtemperatur durchgeführt werden. Der Esterrest kann wie vorstehend beschrieben mit Trifluoressigsäure und Anisol abgespalten werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 den Rest



bedeutet, können durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII

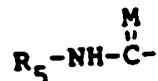


oder durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel X mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallsalz der allgemeinen Formel XVIII



in der Me ein Alkali- oder Erdalkalimetallatom bedeutet, hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 den Rest



bedeutet, werden durch Umsetzung der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einem entsprechend substituierten Isocyanat oder Isothiocyanat der allgemeinen Formel XIX



hergestellt.

In einer anderen Ausführungsform können die gleichen Verbindungen auch durch Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XX



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III hergestellt werden.

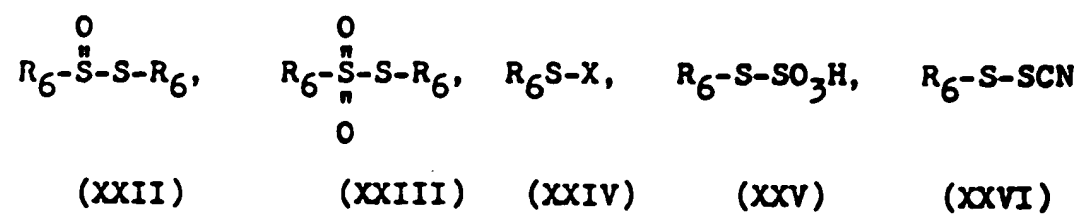
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 einen niederen Alkylrest, eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe, einen Phenyl-, oder Triphenyl-substituierten niederen Alkylrest, einen niederen Alkylthiomethyl- oder einen phenyl-substituierten niederen Alkylthiomethylrest bedeutet, werden durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einem entsprechenden Halogenid der allgemeinen Formel R_2X oder durch Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel X mit einem entsprechenden Thiol der allgemeinen Formel R_2SH in der vorstehend beschriebenen Weise hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 einen niederen Alkanoylamidomethylrest bedeutet, werden durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, mit dem entsprechenden Hydroxymethyl-substituierten niederen Alkanoylamid der allgemeinen Formel XXI

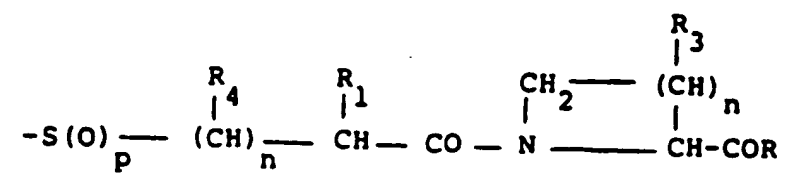


in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie Trifluoressigsäure, erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 den Rest $R_6\text{-S-}$ bedeutet, können nach einem der bekannten Verfahren zur Herstellung von gemischten Disulfiden erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einem Thiosulfinat der allgemeinen Formel XXII, einem Thiosulfonat der allgemeinen Formel XXIII, einem Sulfenylhalogenid der allgemeinen Formel XXIV, einem Thiosulfat der allgemeinen Formel XXV oder einem Sulfenylthiocyanat der allgemeinen Formel XXVI.



Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_7 den Rest



bedeutet, in der R , R_1 , R_3 und R_4 die vorstehend angegebene Bedeutung haben und p den Wert 0 hat, können durch direkte Oxidation der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, mit Jod erhalten werden. Die

Verbindungen, in denen p den Wert 1 oder 2 hat, werden durch stufenweise Oxidation der entsprechenden Verbindungen erhalten, in denen p den Wert 0 hat. Die Herstellung gemischter Disulfide ist in den Beispielen erläutert.

In den vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren können die Ausgangsverbindungen als Racemate oder als getrennte Enantiomere verwendet werden. Bei Verwendung der Racemate können die erhaltenen Produkte nach üblichen chromatographischen Verfahren oder durch fraktionierte Kristallisation in die Stereoisomeren gespalten werden.

Die Salze werden in bekannter Weise durch Umsetzung der freien Säuren mit mindestens einem Äquivalent der entsprechenden Base in einem Lösungsmittel, in dem das Salz unlöslich ist, oder in Wasser hergestellt, wobei das Wasser durch Gefrier-trocknung entfernt wird. Die Salze können ihrerseits mit einem Kationenaustauscher in der H^+ -Form, beispielsweise einem Polystyrolsulfonsäureharz, oder mit einer verdünnten Säure und anschließender Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äthylacetat oder Methylenchlorid, in die freien Säuren oder gegebenenfalls in ein anderes Salz umgewandelt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Arzneistoffe. Sie verhindern die Umwandlung des Decapeptids Angiotensin I in Angiotensin II und vermindern oder beseitigen deshalb die durch Angiotensin verursachte Hypertension. Angiotensin I entsteht durch Einwirkung des Enzyms Renin auf Angiotensinogen, ein Pseudoglobulin im Blutplasma. Angiotensin I wird durch das Angiotensin Converting Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Letzteres ist eine aktive blutdruckerhöhende Verbindung und verantwortlich für verschiedene Formen von Hypertension beispielsweise bei Ratten und Hunden.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen greifen in die Umsetzungsfolge Angiotensinogen (Renin) — Angiotensin I —> Angiotensin II ein, indem sie das Angiotensin Converting Enzym blockieren und dadurch die Entstehung

- 1 der blutdruckerhöhenden Verbindung Angiotensin II vermindern
oder ausschalten. Die Verabreichung von Verbindungen der all-
gemeinen Formel I, oder deren physiologisch verträglichen Sal-
zen mildert infolgedessen die durch Angiotensin verursachte
Hypertension. Eine einzelne Dosis, oder vorzugsweise zwei bis
5 vier geteilte tägliche Gaben von etwa 0,1 bis 100 mg, vor-
zugsweise von etwa 1 bis 50 mg/kg/Tag ist geeignet für eine
Verminderung des Blutdrucks, wie es in dem von S.L.Engel,
T.R. Schaeffer, M.H. Waugh und B. Rubin, Proc. Soc. Exp.
Biol. Med., Bd. 143, 1973, S. 483 beschriebenen Tierversuch
gezeigt wird.
- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können oral oder
parenteral in üblichen Darreichungsformen verabfolgt werden.
- 15
- 20
- 25

B e i s p i e l 1

1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-prolin

5,75 g L-Prolin werden in 50 ml 1 n Natronlauge gelöst und in einem Eis-Wasserbad gekühlt. Die erhaltene Lösung wird mit 26 ml 2 n Natronlauge und 5,65 g Chloracetylchlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit einer Suspension von 7,5 g Thio-benzoesäure und 4,8 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es werden 14,6 g Rückstand erhalten, der in 150 ml Äthylacetat gelöst und mit 11 ml Dicyclohexylamin versetzt wird. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute: 5,7 g vom F. 151 bis 152°C. Zur Umwandlung des Salzes in die freie Säure werden die Kristalle in einem Gemisch von 100 ml 5prozentiger Kaliumbisulfatlösung und 300 ml Äthylacetat gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 3,45 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 2

1-(2-Mercaptoacetyl)-L-prolin

3,4 g 1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-prolin werden in einem Gemisch von 10,5 ml Wasser und 6,4 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Nach 1 Stunde wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und abfiltriert. Das Filtrat wird mit Äthylacetat extrahiert und danach mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Hierauf werden die Äthylacetatextrakte vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 1,5 g der Titelverbindung vom F. 133 bis

135°C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat.

B e i s p i e l 3

1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-prolin-methylester

Das gemäß Beispiel 1 erhaltene 1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-prolin wird in Methanol gelöst und mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther bis zu einer bleibenden gelben Färbung versetzt. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 4

1-(2-Mercaptoacetyl)-L-prolin-amid

Die gemäß Beispiel 3 hergestellte Verbindung wird in einer 10prozentigen Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur in einem Druckgefäß aufbewahrt. Wenn die dünnschichtchromatographische Analyse die Ammonolyse der beiden Esterfunktionen anzeigt, wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 5

1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-hydroxyprolin

Beispiel 1 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin/^{das}L-Hydroxyprolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 6

1-(2-Mercaptoacetyl)-L-hydroxyprolin

Die gemäß Beispiel 5 hergestellte Verbindung wird mit Ammoniak gemäß Beispiel 2 zur Titelverbindung umgesetzt.

B e i s p i e l 7

1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 1 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin/^{die}L-Azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird

die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 8

1-(2-Mercaptoacetyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Die gemäß Beispiel 7 erhaltene Verbindung wird mit Ammoniak gemäß Beispiel 2 zur Titelverbindung umgesetzt.

B e i s p i e l 9

1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 1 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin/^{die}L-Piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 10

1-(2-Mercaptoacetyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Die gemäß Beispiel 9 erhaltene Verbindung wird mit Ammoniak gemäß Beispiel 2 zur Titelverbindung umgesetzt.

B e i s p i e l 11

1-(2-Benzoylthiopropionyl)-L-prolin

5,75 g L-Prolin werden in 50 ml 1 n Natronlauge gelöst. Die erhaltene Lösung wird unter Rühren im Eisbad gekühlt und dann nacheinander mit 25 ml 2 n Natronlauge und 8,57 g 2-Brompropionylchlorid versetzt. Sodann wird das Gemisch aus dem Eisbad genommen und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einem Gemisch von 7,5 g Thiobenzoessäure und 8,4 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur etwa 15 Stunden gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es werden 14,7 g Rückstand erhalten, der an einer Säule mit 44 g Kieselgel mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumverhältnis 7 : 1 als Laufmittel chromatographiert wird. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt und zur Trockene eingedampft. Der erhaltene

Rückstand wird zweimal aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan umgefällt und schließlich in einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan als Lösungsmittel in das Dicyclohexylaminsalz umgewandelt. Ausbeute 9,4 g vom F. (142) 148 bis 156°C. Das Dicyclohexylaminsalz wird gemäß Beispiel 1 in die freie Säure umgewandelt. Ausbeute 5,7 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 12

1-(2-Mercaptopropanoyl)-L-prolin

5,7 g 1-(2-Benzoylthiopropionoyl)-L-prolin werden unter Rühren in einem Gemisch von 12 ml Wasser und 9 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Nach 1 Stunde wird das Gemisch mit 10 ml Wasser verdünnt und abfiltriert. Danach wird das Filtrat zweimal mit Äthylacetat extrahiert, auf ein Drittel seines ursprünglichen Volumens eingengt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und nochmals mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Ausbeute 3 g der Titelverbindung vom F. (105) 116 bis 120°C.

B e i s p i e l 13

1-(3-Benzoylthiopropionoyl)-L-prolin

5,75 g L-Prolin werden in 50 ml 1 n Natronlauge gelöst. Die erhaltene Lösung wird im Eisbad gekühlt und dann mit 8,5 g 3-Brompropionylchlorid und 27 ml 2 n Natronlauge versetzt. Sodann wird das Gemisch 10 Minuten im Eisbad und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird das Gemisch mit einer Suspension von 7,5 Thiobenzoesäure und 4,5 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure wird die wäßrige Phase zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 7,1 g der Titelverbindung vom F. 101 bis

102°C nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan.

B e i s p i e l 14

L-Prolin-tert.-butylester

230 g L-Prolin werden in einem Gemisch von 1 Liter Wasser und 400 ml 5 n Natronlauge gelöst. Die erhaltene Lösung wird im Eisbad gekühlt und dann unter starkem Rühren mit 460 ml 5 n Natronlauge und 340 ml Benzyloxycarbonylchlorid innerhalb 1/2 Stunde in fünf gleichen Portionen versetzt. Sodann wird das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach zweimal mit Diäthyläther extrahiert und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 442 g vom P. 78 bis 80°C.

180 g des erhaltenen Benzyloxycarbonyl-L-prolins werden in einem Gemisch von 300 ml Methylenchlorid, 800 ml flüssigem Isobutylen und 7,2 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die erhaltene Lösung wird 72 Stunden in einem Druckgefäß geschüttelt. Anschließend wird der Druck abgelassen, das Isobutylen verdampft und die verbleibende Lösung mit einer 5prozentigen Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 205 g Benzyloxycarbonyl-L-prolin-tert.-butylester.

205 g dieser Verbindung werden in 1,2 Liter wasserfreiem Äthanol gelöst und unter Verwendung von 10 g 10prozentigem Palladium-auf-Kohlenstoff bei Normaldruck solange hydriert, bis nur noch Spuren von Kohlendioxid im austretenden Wasserstoffgas festgestellt werden (24 Stunden). Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter einem Druck von 30 Torr eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird unter vermindertem Druck destilliert. Es wird die Titelverbindung vom Kp. 1 Torr 50 bis 51°C erhalten.

1,1'-/[(Dithiobis-(3-propanoyl)]-bis-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 139

1,1'-/[(Sulfonylthio)-bis-(3-propanoyl)]-bis-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 127 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/[(Dithiobis-(3-propanoyl)]-bis-L-prolin die 1,1'-/[(Dithiobis-(3-propanoyl)]-bis-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 140

1,1'-/[(Sulfonylthio)-bis-(2-methyl-3-propanoyl)]-bis-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 127 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/[(Dithiobis-(3-propanoyl)]-bis-L-prolin die 1,1'-/[(Dithiobis-(2-methyl-3-propanoyl)]-bis-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 141

1,1'-/[(Sulfonylthio)-bis-(2-benzyl-4-butanoyl)]-bis-L-prolin

Beispiel 127 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/[(Dithiobis-(3-propanoyl)]-bis-L-prolin das 1,1'-/[(Dithiobis-(2-benzyl-4-butanoyl)]-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 142

3-Acetylthio-2-phenylpropanionsäure

Beispiel 25 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Methacrylsäure 2-Phenylacrylsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

1-(3-Acetylthio-2-phenylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3-Acetylthio-2-phenylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 143

1-(3-Mercapto-2-phenylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 29 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylesters der 1-(3-Acetylthio-2-phenylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester eingesetzt wird. Anschließend wird das erhaltene Produkt gemäß Beispiel 34 der Ammonolyse unterzogen.

B e i s p i e l 144

1- β -(Acetylthio)-DL-propanoyl-piperidin-2-carbonsäure

6,5 g Piperidin-2-carbonsäure werden in 200 ml Dimethylacetamid suspendiert und bei einer Temperatur von 23°C tropfenweise mit 8,3 g 3-Acetylthiopropionylchlorid versetzt. Es entsteht eine klare Lösung und die Temperatur steigt auf 28°C. Danach wird die erhaltene Lösung mit 10,1 g N-Methylmorpholin versetzt. Es fällt sofort ein Niederschlag aus und die Temperatur steigt auf 34°C. Hierauf wird das Gemisch 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Sodann wird die Lösung abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Ausbeute: 5,1 g der Titelverbindung vom F. 190 bis 200°C. Anschließend wird das Filtrat eingedampft und der viskose Rückstand mit Diisopropyläther behandelt. Es werden weitere 7,8 g Produkt vom F. 98 bis 101°C erhalten. Dieses Produkt wird an einem Gemisch von Aceton und Hexan umkristallisiert. Es wird ein konstant schmelzender Feststoff vom F. 102 bis 104°C und einem R_f -Wert von 0,72 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 7 : 2) erhalten.

- 68

B e i s p i e l 145

DL-1-(3-Mercaptopropanoyl)-piperidin-2-carbonsäure

12 ml konzentrierter Ammoniak werden etwa 15 Minuten bei einer Temperatur von 10°C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt und danach bei einer Temperatur von 5 bis 10°C mit 6,6 g 1- β -(Acetylthio)-DL-propanoyl]-piperidin-2-carbonsäure versetzt. Nach 2 bis 3 Minuten wird eine klare Lösung erhalten. Danach wird das Eisbad entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur 45 Minuten unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Anschließend wird das erhaltene Gemisch unter Kühlung mit 20prozentiger Salzsäure stark sauer gemacht. Das abgeschiedene Öl wird dreimal mit je 150 ml Äthylacetat extrahiert. Sodann werden die Äthylacetatextrakte vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 6,0 g der Titelverbindung vom R_f -Wert 0,77 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 7 : 1).

B e i s p i e l 146

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 144 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle der DL-Piperidin-2-carbonsäure die L-Piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Die erhaltene 1- β -(Acetylthio)-propanoyl]-L-piperidin-2-carbonsäure wird anschließend gemäß Beispiel 145 weiter umgesetzt. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,80 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 7 : 1) und $[\alpha]_D^{20} = -51,5^\circ$ (C 1,0, wasserfreies Äthanol) erhalten.

B e i s p i e l 147

1- β -(Acetylthio)-2-methylpropanoyl]-DL-piperidin-2-carbonsäure

6,5 g (0,05 Mol) Piperidin-2-carbonsäure werden in 200 mg Dimethylacetamid suspendiert und tropfenweise mit 9,0 g (0,05 Mol) 3-Acetylthio-2-methylpropanoylchlorid versetzt. Es entsteht eine klare Lösung und die Temperatur steigt auf 29°C. Danach wird die Lösung auf einmal mit 10,1 g N-Methylmorpholin versetzt, wobei die Temperatur auf 34°C ansteigt.

Sodann wird das erhaltene Gemisch 1 Stunde auf dem Dampf-
bad erhitzt, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Die er-
haltene Lösung wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur auf-
bewahrt. Hierauf wird der ausgefallene Niederschlag abfil-
triert. Ausbeute: 6,1 g der Titelverbindung vom F. 203 bis
204°C. Danach wird das Filtrat eingedampft und der viskose
Rückstand mit Wasser und 20prozentiger Salzsäure behandelt.
Das erhaltene gelbe Öl wird dreimal mit je 150 ml Äthylace-
tat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt,
über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden
weitere 14 g der Titelverbindung als viskoses Öl erhalten.

B e i s p i e l 148

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-DL-piperidin-2-carbonsäure

Ein Gemisch von 30 ml Wasser und 20 ml konzentrierten Ammo-
niak wird bei einer Temperatur von 10°C 15 Minuten unter
Stickstoff als Schutzgas gerührt und danach zu 13,0 g
(0,05 Mol) 1-[3-(Acetylthio)-2-methylpropanoyl]-DL-piperidin-
2-carbonsäure gegeben. Hierauf wird die erhaltene Lösung
10 Minuten unter Stickstoff als Schutzgas und anschließend
50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Ge-
misch mit Wasser und 20prozentiger Salzsäure behandelt. Das
erhaltene gelbe Öl wird dreimal mit je 150 ml Äthylacetat ex-
trahiert. Sodann werden die Äthylacetatextrakte vereinigt,
über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute:
11,1 g der Titelverbindung als viskoses Öl vom R_f -Wert 0,62
(Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 7 : 2).

B e i s p i e l 149

3-[(4-Methoxyphenyl)-methylthio]-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 8,6 g (0,1 Mol) Methacrylsäure in 50 ml 2 n
Natronlauge wird mit 15,4 g (0,1 Mol) p-Methoxy- α -toluol-
thiol versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 3 Stunden
auf dem Dampfbad erhitzt und dann 2 Stunden unter Rückfluß ge-
kocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyl-
äther extrahiert. Die Schichten werden getrennt und die wäß-

rige Schicht wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Sodann werden die sauren Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene halbfeste Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 50 ml Hexan verdünnt und abgeschreckt. Ausbeute: 5,5 g der Titelverbindung als farbloser kristalliner Feststoff vom F. 74 bis 82°C.

B e i s p i e l 150

1-/3-(4-Methoxyphenyl)-methylthio/-2-methylpropanoyl-L-prolin-tert.-butylester

3,6 g (0,015 Mol) 3-[(4-Methoxyphenyl)-methylthio/-2-methylpropionsäure, 2,6 g (0,015 Mol) L-Prolin-tert.-butylester und 3,1 g (0,015 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei einer Temperatur von 0°C 30 Minuten gerührt. Danach wird das Kühlbad entfernt und das Gemisch etwa 16 Stunden gerührt. Sodann wird die erhaltene Suspension filtriert. Das Filtrat wird mit 5prozentiger Kaliumbisulfat-gesättigter Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene klare Öl wird an einer 250 ml fassenden Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan im Volumverhältnis 20 : 80 als Laufmittel chromatographiert. Die Hauptfraktion vom R_F -Wert 0,70 (Kieselgel, Äthylacetat) wird eingedampft. Ausbeute 5,5 g (93 %) der Titelverbindung als klares Öl vom R_F -Wert 0,70 (Kieselgel, Äthylacetat) und R_F -Wert 0,60 (Kieselgel, Diäthyläther).

B e i s p i e l 151

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

1,2 g (0,003 Mol) des gemäß Beispiel 150 erhaltenen Produktes, 5 ml Anisol und 0,5 ml Trifluormethansulfonsäure werden unter Stickstoff als Schutzgas in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene rote Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und wieder eingedampft. Hierauf wird der erhaltene Rückstand wiederholt mit Hexan behandelt. Das restliche Hexan wird verdampft, wobei 0,4 g Öl zurückbleiben. Eine Teilmenge von 180 mg dieses Öls wird auf 2 mm Kieselgelplatten mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumverhältnis 75 : 25 als Laufmittel der präparativen Dünnschichtchromatographie unterzogen. Das Band, das auf Nitroprussid die stärkste positive Reaktion gibt (R_F -Wert: 0,40), wird wiedergewonnen. Ausbeute: 135 mg der Titelverbindung als Öl. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol und Essigsäure im Volumverhältnis 75 : 25 zeigt einen R_F -Wert von 0,40 und mit einem Gemisch von Chloroform, Methanol und Essigsäure im Volumverhältnis 50 : 40 : 10 einen R_F -Wert von 0,62.

B e i s p i e l 152

1-(3-Mercapto-2-D-methylpropanoyl)-L-prolin

10,0 g 1- $\frac{1}{3}$ -(Acetylthio)-2-D-methylpropanoyl-L-prolin werden bei einer Temperatur von 10 °C unter einer Argondusche in 150 ml Wasser aufgeschlämmt. Danach wird das erhaltene Ge-

misch mit 5 n Natronlauge versetzt und der pH-Wert der Lösung 1,5 Stunden auf 13 gehalten. Danach wird die Zugabe von Natronlauge beendet und die Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure bis zu einem pH-Wert von 2,0 angesäuert. Hierauf wird die erhaltene wäßrige Lösung dreimal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt und eingedampft. Das erhaltene Öl wird in Äthylacetat aufgenommen und abfiltriert. Sodann wird das erhaltene Filtrat mit 30 ml Hexan verdünnt. Nach 1/2 Stunde wird weiteres Hexan zugesetzt und das Gemisch 1 Stunde auf 10°C abgekühlt. Sodann werden die entstandenen Kristalle abfiltriert, zweimal mit 25 ml Hexan gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 6,26 g der Titelverbindung als farblose Kristalle vom F. 100 bis 102°C.

B e i s p i e l 153

1-(-Tosyloxy-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 29, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäurechlorid das 3-Tosyloxy-2-methylpropionsäurechlorid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 154

1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Eine Lösung von 1,14 g Thiolessigsäure und 3,5 ml Triäthylamin in 20 ml Äthylacetat wird mit 3,5 g 1-(3-Tosyloxy-2-methylpropanoyl)-L-prolin versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 3 Stunden auf 50°C erwärmt, sodann abgekühlt, mit

100 ml Äthylacetat verdünnt und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Hierauf wird der erhaltene Rückstand in Acetonitril gelöst und mit Dicyclohexylamin versetzt. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Es wird das Dicyclohexaminsalz der Titelverbindung vom F. 187 bis 188°C, $[\alpha]_D^{25}$: - 67° (C 1,4, Äthanol) erhalten. Das Salz kann in die freie Säure vom F. 83 bis 85°C umgewandelt werden. Wenn die Lösung bei der Kristallisation mit einer hochschmelzenden Verbindung geimpft wird, wird eine isomorphe Form vom F. 104 bis 105°C erhalten.

B e i s p i e l 155

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Eine Lösung von 1,71 g (10 mMol) Prolin-tert.-butylester und 1,35 g (10 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazolhydrat in 20 ml N,N-Methylformamid wird bei einer Temperatur von 0 bis 5°C unter Rühren mit 2,06 g (10 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 10 Minuten gerührt und dann mit einer Lösung von 1,06 g (10 mMol) 3-Mercaptopropionsäure in 2 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Sodann wird das Gemisch 1 Stunde bei einer Temperatur von 0 bis 5°C und danach etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird der ausgefallene N,N'-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen, gründlich mit gesättigter Natriumbicarbonat

natlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden 2,5 g Öl erhalten, das in einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan im Volumenverhältnis 1 : 1 aufgenommen und an einer 100 g Kieselgelsäule chromatographiert wird. Als Laufmittel dient ein Gemisch von Äthylacetat und Hexan im Volumverhältnis 1 : 1. Ausbeute 1,40 g (54 %) der Titelverbindung als Öl, das beim Stehen auskristallisiert. Durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan wird 0,9 g eine farblose kristalline Verbindung vom F. 55 bis 60°C erhalten, die mit dem Produkt von Beispiel 17 identisch ist.

B e i s p i e l 156

1-(3-Mercaptoopropanoyl)-L-prolin

Eine Lösung von 75 mg (0,27 mmol) 1-[3-(Äthylaminocarbonyl)-thiopropionyl]-L-prolin in 1 ml konzentriertem Ammoniak und 1 ml Wasser wird 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon als Schutzgas aufbewahrt. Danach wird die Lösung mit einer geringen Menge Wasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die wäßrige Schicht wird mit kalter konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Hierauf werden die Extrakte vereinigt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Produkt ist identisch mit dem von Beispiel 18. Das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 7 : 3) liefert einen R_f -Wert von 0,4.

B e i s p i e l 157

Methacryloyl-L-prolin

23,0 g (0,2 Mol) L-Prolin werden in 100 ml Wasser gelöst und unter Kühlung im Eisbad gerührt. Die erhaltene Lösung wird in 3 Stunden tropfenweise mit 19,6 ml (0,2 Mol) Methacryloylchlorid in 25 ml Methylisobutylketon versetzt. Gleichzeitig wird 2 n Natronlauge zugegeben und der pH-Wert des Reaktionsgemisches auf 7,0 gehalten. Die Natronlauge wird nach Beendigung der Zugabe des Säurechlorides noch weitere 4 Stunden zugesetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure auf den pH 5 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die wäßrige Schicht wird sodann bis zum pH-Wert 2,5 angesäuert und sorgfältig mit Äthylacetat extrahiert. Die sauren Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Äthylacetatlösung wird mit 40 ml Dicyclohexylamin behandelt und etwa 15 Stunden gekühlt. Sodann wird der erhaltene farblose Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 29 g (39 %) eines farblosen Feststoffes vom F. 202 bis 210°C. Das Produkt wird aus 1,5 Litern eines Gemisches von Acetonitril und Isopropanol im Volumverhältnis 3 : 1 umkristallisiert. Ausbeute: 19,7 g des Dicyclohexylaminsalzes der Titelverbindung als feine farblose Nadeln vom F. 202 bis 210°C.

Das erhaltene Salz wird in einem Gemisch von Wasser und Äthylacetat gelöst und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Danach wird die erhaltene Suspension abfiltriert,

um einen feinen farblosen Niederschlag zu entfernen, der sorgfältig mit Äthylacetat gewaschen wird. Danach wird das Filtrat mit Natriumchlorid gesättigt und gründlich mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene klare Öl, das sich verfestigt, wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 7,5 g (83 %) der Titelverbindung als farbloser kristalliner Feststoff vom F. 89 bis 93°C. Nach weiterem Umkristallisieren schmilzt eine Probe bei 95 bis 98°C.

B e i s p i e l 158

1-(3-Acetylthio-2-D-methylpropanoyl)-L-prolin

183 mg (0,001 Mol) Methacryloyl-L-prolin werden in 0,5 ml Thiolessigsäure gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene gelbe Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Essigsäure im Volumenverhältnis 90 : 5 : 5 der präparativen Dünnschichtchromatographie unterzogen. Als Hauptfraktion werden 240 mg eines klaren Öls isoliert. Das Dünnschichtchromatogramm mit einem Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Essigsäure im Volumenverhältnis 90 : 5 : 5 zeigt, daß das 1-(3-Acetylthio-2-DL-methylpropanoyl)-L-prolin, entsprechend dem Produkt von Beispiel 29, Verfahren B, mit einem R_F -Wert von 0,35 und bei Verwendung von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 75 : 25 einem R_F -Wert von 0,38 vorliegt.

- 72 -
72

Das vorstehend erhaltene Öl wird in 3 ml Acetonitril gelöst, bis zur basischen Reaktion der Lösung mit Dicyclohexylamin behandelt und gekühlt. Danach wird der erhaltene farblose kristalline Niederschlag abfiltriert. Ausbeute 106 mg vom F. 175 bis 181°C. Durch Umkristallisation aus Isopropanol wird das Dicyclohexylaminsalz der Titelverbindung vom F. 187 bis 188°C erhalten. Es ist identisch mit dem Produkt von Beispiel 29, Verfahren A.

B e i s p i e l 159

1-(Dithiobis-(2-methyl-3-propanoyl))-bis-L-prolin

Beispiel 29, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle der 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3,3'-Dithiobis-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 160

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Eine Suspension von 5,0 g des gemäß Beispiel 159 erhaltenen Produktes in 100 ml 1 n Schwefelsäure wird mit 10,0 g Zinkstaub versetzt und bei einer Temperatur von 18°C 4 Stunden unter einer Stickstoffdusche gerührt. Danach wird das Gemisch filtriert. Das Zink wird mit 20 ml Wasser gewaschen, das Filtrat wird mit der Waschflüssigkeit vereinigt und dreimal mit 75 ml Methylenchlorid extrahiert. Hierauf werden die Methylenchloridextrakte mit 25 ml Wasser gewaschen und danach eingedampft. Das erhaltene Öl wird in 20 ml Äthylacetat aufgenommen und abfiltriert. Sodann wird das Filtrat mit 15 ml

Hexan versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung mit weiteren 30 ml Hexan versetzt und 1 Stunde auf eine Temperatur von 5°C gekühlt. Danach wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, zweimal mit je 10 ml Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4,17 g der Titelverbindung als farblose Kristalle. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 75 : 25 zeigt einen R_f -Wert von 0,60.

B e i s p i e l 161

3-Benzylthio-2-methylpropionsäure

Beispiel 149 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von p-Methoxy- α -toluolthiol das α -Toluolthiol eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 162

1- β -(Benzylthio)-2-methylpropanoyl-L-prolin-tert.-butylester

Beispiel 150 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-[(4-Methoxyphenyl)-methylthio]-2-methylpropionsäure die 3-Benzylthio-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 163

1- β -(Benzylthio)-2-methylpropanoyl-L-prolin

7,8 g 1- β -(Benzylthio)-2-methylpropanoyl-L-prolin-tert.-butylester werden in einen Gemisch von 55 ml Anisol und 110 ml Trifluoressigsäure gelöst. Die erhaltene Lösung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird das Lö-

- 7 -
29

sungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Diäthyläther aufgenommen, mehrmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,5 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1) erhalten.

B e i s p i e l 164

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

0,1 g 1-[3-(Benzylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin werden in 10 ml siedendem, flüssigem Ammoniak suspendiert. Die Suspension wird unter Rühren mit kleinen Natriumstücken versetzt bis eine blaue Färbung bestehen bleibt. Danach wird die Lösung durch Zugabe einiger Ammoniumsulfatkristalle entfernt. Der Ammoniak wird unter einem Stickstoffstrom verdampft. Sodann wird der erhaltene Rückstand in einem Gemisch von verdünnter Salzsäure und Äthylacetat gelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,35 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_f -Wert 0,5 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser 14 : 1 : 2 : 1) erhalten, die mit dem Produkt von Beispiel 34 identisch ist.

B e i s p i e l 165

3-Triphenylmethylthio-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 1,2 g 3-Mercapto-2-methylpropionsäure und

2,9 g Triäthylchlorid in 50 ml Methylenchlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach 20 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in gesättigter Natriumbicarbonatlösung gelöst und mit Äthylacetat gewaschen. Sodann wird die wässrige Phase bis zum pH-Wert 3 angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,8 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure 3 : 1) erhalten.

B e i s p i e l 166

1-(3-(Triphenylmethylthio)-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Beispiel 150 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-(4-Methoxyphenyl)-methylthio-2-methylpropionsäure die 3-Triphenylmethylthio-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 167

1-(3-(Triphenylmethylthio)-2-methylpropanoyl)-L-prolin

1,8 g 3-Triphenylmethylthio-2-methylpropionsäure und 0,8 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach 20 Minuten wird die erhaltene Lösung zu einem Gemisch von 0,6 g L-Prolin und 1,0 g N-Methylmorpholin in 20 ml Dimethylacetamid gegeben. Sodann wird das erhaltene Gemisch bei Raumtemperatur etwa 15 Stunden gerührt, danach zur Trockene eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch von Äthylacetat und 10prozentiger Kaliumbisculfatlösung aufgenommen. Die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,4 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure : : 1) oder vom R_f -Wert 1,0 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser 14 : 1 : 2 : 1) erhalten.

Beispiel 168

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

5 g 1- β -(Triphenylmethylthio)-2-methylpropanoyl-L-prolin-tert.-butylester werden in einem Gemisch von 55 ml Anisol und 110 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird an einer Kieselgelsäule im Gleichgewicht mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 75 : 27 mit dem gleichen Lösungsmittel als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen mit der Verbindung mit dem R_f -Wert 0,40 (Kieselgel mit dem gleichen Lösungsmittel) werden gesammelt und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,62 (Kieselgel, Chloroform / Methanol: Essigsäure, Wasser, 50 : 40 : 10) erhalten, die mit dem Produkt von Beispiel 34 identisch ist.

Beispiel 169

3-(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 2,4 g 3-Mercapto-2-methylpropionsäure und 1,9 g frisch destilliertes 2,3-Dihydro-4H-pyran in 60 ml Benzol wird mit 2,8 g Bortrifluoridätherat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird nach 2 Stunden mit 4 g Kaliumcarbonat versetzt, gerührt und abfiltriert. Sodann wird das Filtrat zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 170

1- β -(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropanoyl-L-prolin

Beispiel 167 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle der 3-Triphenylmethylthio-2-methylpropionsäure die 3-(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,8 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_f -Wert 0,75 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1) erhalten.

B e i s p i e l 171

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Eine Lösung von 1 g 1-[3-(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin in einem Gemisch von 25 ml Methanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure wird 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung vom R_F -Wert 0,35 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_F -Wert 0,5 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1) erhalten, die mit dem Produkt von Beispiel 34 identisch ist.

B e i s p i e l 172

3-Acetamidomethylthio-2-methylpropionsäure

2,4 g 3-Mercapto-2-methylpropionsäure und 1,8 g N-Hydroxymethylacetamid werden in Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird die Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird unter vermindertem Druck über Kaliumhydroxid getrocknet; es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 173

1-[3-(Acetamidomethylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin

Beispiel 170 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropionsäure die 3-Acetamidomethylthio-2-methylpropionsäure verwendet wird. Es wird die Titelverbindung vom R_F -Wert 0,2 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_F -Wert 0,3 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1) erhalten.

B e i s p i e l 174

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

1,4 g 1-/3-(Acetamidomethylthio)-2-methylpropanoyl/-L-prolin und 1,93 g Quecksilberacetat werden in einem Gemisch von 25 ml Essigsäure und 25 ml Wasser gelöst und 1 Stunde auf dem Dampfbad gerührt. Danach wird der Schwefelwasserstoff in die Lösung eingeleitet, bis das Quecksilbersulfid vollständig ausgefallen ist. Sodann wird das Gemisch abfiltriert, der Niederschlag mit Äthanol gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titolverbindung vom R_f -Wert 0,35 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_f -Wert 0,5 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1) erhalten, die mit dem Produkt von Beispiel 34 identisch ist.

B e i s p i e l 175

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Eine Lösung von 1,2 g (10 mMol) 3-Mercapto-2-methylpropionsäure und 1,7 g (10 mMol) L-Prolin-tert.-butylester in 25 ml Methylenchlorid wird auf eine Temperatur von 5°C abgekühlt und portionsweise mit einer Lösung von 2,26 g Dicyclohexylcarbodiimid in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Hierauf wird das erhaltene Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann mit 5 Tropfen Essigsäure versetzt. Sodann wird das Gemisch abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 20 ml eines Gemisches von Petroläther und Äthylacetat im Volumenverhältnis 3 : 1 aufgenommen und in einer mit Petroläther gefüllten 150 ml-Kieselgelsäule chromatographiert. Die mit einem Gemisch von Petroläther und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1 : 1 eluierte Fraktion enthält ^{0,6 g} die Titolverbindung. Sie wird 12 Stunden über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. R_f -Wert 0,6 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_f -Wert 0,8 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1).

B e i s p i e l 176

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 18, Verfahren C, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester der 1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung vom R_f -Wert 0,35 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom R_f -Wert 0,5 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 : 1 : 2 : 1) erhalten, die mit dem Produkt von Beispiel 34 identisch ist.

Die Produkte der vorstehenden Beispiele werden als Razemate erhalten, wenn anstatt der L-Form der als Ausgangsverbindung eingesetzten Aminosäure die DL-Form verwendet wird.

Durch Verwendung der D-Form der als Ausgangsverbindung eingesetzten Aminosäure anstelle der L-Form kann in gleicher Weise die D-Form der Produkte der vorstehenden Beispiele erhalten werden.

B e i s p i e l 15

1-(3-Acetylthiopropionyl)-L-prolin-tert.-butylester

5,13 g L-Prolin-tert.-butylester werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird im Eis-Wasserbad gekühlt, mit einer Lösung von 6,18 g Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Methylenchlorid und unmittelbar darauf mit 4,45 g 3-Acetylthiopropionsäure versetzt. Hierauf wird das Gemisch 15 Minuten in dem Eis-Wasserbad und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Danach wird die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 9,8 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 16

1-(3-Acetylthiopropionyl)-L-prolin

4,7 g 1-(3-Acetylthiopropionyl)-L-prolin-tert.-butylester werden in einem Gemisch von 34 ml Anisol und 68 ml Trifluoressigsäure gelöst. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gehalten. Danach werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand mehrmals aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan umgefällt. Es werden 3,5 g Rückstand erhalten, die in 25 ml Acetonitril gelöst und mit 2,8 g Dicyclohexylamin versetzt werden. Der erhaltene kristalline Niederschlag wird abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,8 g vom F. 176 bis 177°C. Gemäß Beispiel 1 werden aus dem Salz 1,25 g der Titelverbindung vom F. 89 bis 90°C nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan erhalten.

B e i s p i e l 17

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Eine Lösung von 3,42 g L-Prolin-tert.-butylester in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird im Eisbad gekühlt und mit 1,76 g Propiothiolacton versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 5 Minuten im Eisbad und danach 3 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend mit 200 ml Äthylacetat verdünnt und mit einer 5prozentigen Kaliumbisulfatlösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 3,7 g der Titelverbindung vom F. 57 bis 58°C.

B e i s p i e l 18

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolinVerfahren A:

4,9 g 1-(3-Benzoylthiopropionyl)-L-prolin werden in einem Gemisch von 8 ml Wasser und 5,6 ml konzentriertem Ammoniak gelöst und unter Argon als Schutzgas 1 Stunde gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, abfiltriert und das Filtrat mit Äthylacetat extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äthylacetat extrahiert. Hierauf werden die Äthylacetatextrakte vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g der Titelverbindung vom F. 63 bis 70°C.

Verfahren B:

0,8 g 1-(3-Acetylthiopropionyl)-L-prolin werden in 5 ml 5,5 n Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und unter Argon als Schutzgas 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch

einen Kationenaustauscher in der H^+ -Form mit Wasser als Laufmittel geschüttelt. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt und zur Trockene eingedampft. Ausbeute 0,6 g der Titelverbindung, die aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert wird.

Verfahren C:

2,3 g 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester werden in einem Gemisch von 20 ml Anisol und 45 ml Trifluoressigsäure gelöst. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde unter Argon als Schutzgas bei Raumtemperatur aufbewahrt und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umgefällt. Es werden 1,9 g Rückstand erhalten, der in 30 ml Äthylacetat gelöst und mit 1,85 ml Dicyclohexylamin versetzt wird. Der entstandene kristalline Niederschlag wird abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 2 g vom F. 187 bis 188°C. Gemäß Beispiel 1 wird das Salz in die freie Säure umgewandelt. Ausbeute: 1,3 g. Das Produkt wird gemäß Verfahren A aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert.

Herstellung der Salze

500 mg 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin werden in einem Gemisch von 2,5 ml Wasser und 2,5 ml 1 n Natronlauge gelöst. Durch Gefriertrocknung wird das Natriumsalz erhalten.

500 mg 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin, 49,5 mg Magnesiumoxid und 10 ml Wasser werden unter leichtem Erwärmen bis zur vollständigen Lösung gerührt. Durch Gefriertrocknung der Lösung wird das Magnesiumsalz erhalten.

500 mg 1-(3-Mercaptopropanoyl)-2-prolin werden in einem Gemisch von 91 mg Calciumhydroxid und 10 ml Wasser gelöst. Durch Gefriertrocknung der Lösung wird das Calciumsalz erhalten.

500 mg 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin werden in einem Gemisch von 246 mg Kaliumbicarbonat und 10 ml Wasser gelöst. Durch Gefriertrocknung der Lösung wird das Kaliumsalz erhalten.

500 mg 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin und 480 mg N-Methyl-D-glycamin werden in 10 ml Wasser gelöst. Durch Gefriertrocknung wird das N-Methyl-D-glycaminsalz erhalten.

B e i s p i e l 19

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-hydroxyprolin

Beispiel 11 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin ^{das} L-Hydroxyprolin eingesetzt wird. Das erhaltene 1-(3-Benzoylthiopropionyl)-L-hydroxyprolin wird danach gemäß Beispiel 18, Verfahren A in die Titelverbindung umgewandelt.

B e i s p i e l 20

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 14 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Der erhaltene L-Azetidin-2-carbonsäure-tert.-butylester wird anstelle des L-Prolin-tert.-butylesters gemäß Beispiel 15 umgesetzt und der erhaltene 1-(3-Acetylthiopropionyl)-L-azetidin-2-carbonsäure-tert.-butylester wird gemäß Beispiel 16 behandelt. Durch Umsetzung der erhaltenen 1-(3-Acetylthiopropionyl)-L-azetidin-2-carbonsäure gemäß Beispiel 18, Verfahren B, wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 21

1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 14 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin ^{die} L-Piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Der erhaltene L-Piperidin-2-carbonsäure-tert.-butylester wird anstelle des L-Prolin-tert.-butylesters gemäß Beispiel 15 umgesetzt. Der erhaltene 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-

- 32 -

piperidin-2-carbonsäure-tert.-butylester wird gemäß Beispiel 18, Verfahren C, zur Titelverbindung umgesetzt.

B e i s p i e l 22

1-(3-Mercaptopropanoyl)-4-methyl-L-prolin

Beispiel 13 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin/^{das}4-Methyl-L-prolin eingesetzt wird. Anschließend wird das erhaltene 1-(3-Benzoylthiopropionoyl)-4-methyl-L-prolin gemäß Beispiel 18, Verfahren A, zur Titelverbindung umgesetzt.

B e i s p i e l 23

1-(3-Mercaptopropanoyl)-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 13 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin/^{die}5-Hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Anschließend wird die erhaltene 1-(3-Benzoylthiopropionoyl)-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure gemäß Beispiel 18, Verfahren A, zur Titelverbindung umgesetzt.

B e i s p i e l 24

1-(3-Mercaptopropanoyl)-D-prolin

Beispiel 13 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin/^{das}D-Prolin eingesetzt wird. Anschließend wird das erhaltene 1-(3-Benzoylthiopropionoyl)-D-prolin gemäß Beispiel 18, Verfahren A, zur Titelverbindung vom F. 68 bis 70°C umgesetzt.

B e i s p i e l 25

3-Acetylthio-2-methylpropionsäure

Ein Gemisch von 50 g Thioessigsäure und 40,7 g Methacrylsäure wird 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt und danach 18 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wird durch NMR-Spektroskopie festgestellt, daß die Methacrylsäure vollständig reagiert hat. Das Reaktionsgemisch wird sodann unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 64 g der Titelver-

bindung vom Kp. 128,5 bis 131°C 2,6 Torr.

B e i s p i e l 26

3-Benzoylthio-2-methylpropionsäure

Beispiel 25 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Thioessigsäure^{die} Thiobenzoessäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 27

3-Phenylacetylthio-2-methylpropionsäure

Beispiel 25 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Thioessigsäure^{die} Ioniophenylessigsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 28

1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

5,1 g L-Prolin-tert.-butylester werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Das erhaltene Gemisch wird unter Kühlen im Eisbad gerührt, mit einer Lösung von 6,2 g Dicyclohexylcarbodiimid in 15 ml Methylenchlorid und unmittelbar darauf mit einer Lösung von 4,9 g 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Anschließend wird das erhaltene Gemisch 15 Minuten im Eisbad und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Chloroform als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Ausbeute 7,9 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 29

1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolinVerfahren A:

7,8 g des gemäß Beispiel 28 hergestellten 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylesters werden in 55 ml Anisol und 110 ml Trifluoressigsäure gelöst. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt, danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan umgefällt. Anschließend werden 6,8 g des Rückstandes in 40 ml Acetonitril gelöst und mit 4,5 ml Dicyclohexylamin versetzt. Der entstandene kristalline Niederschlag wird abfiltriert und mit 100 ml frisch destilliertem Acetonitril gekocht. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und abfiltriert. Ausbeute: 3,8 g vom F. (165) 187 bis 188°C. Die Verbindung wird aus Isopropanol umkristallisiert. Sie besitzt eine spezifische Drehung $[\alpha]_D$ von -67° (C 1,4, Äthanol).

Das kristalline Dicyclohexylaminsalz wird in einem Gemisch von 5prozentiger Kaliumbisulfatlösung und Äthylacetat suspendiert. Danach wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Es wird die Titelverbindung vom F. 83 bis 85°C, $[\alpha]_D^{25}$: -162° (C 1,7, Äthanol) erhalten.

Verfahren B:

Eine Suspension von 8,1 g 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure und 7 g Thionylchlorid wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und unter vermindertem Druck destilliert (Kp. 80°C). 5,4 g des erhaltenen 3-Acetylthio-2-methylpropionsäurechlorides und 15 ml 2 n Natronlauge werden zu einer Lösung von 3,45 g L-Prolin in 30 ml 1 n Natronlauge gegeben, die im Eis-Wasserbad gekühlt wurde. Anschließend

wird das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Diäthyläther extrahiert. Die wäßrige Phase wird angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Hierauf wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das 1-(3-Acetylthio-2-DL-methylpropanoyl)-L-prolin erhalten.

Verfahren C:

Eine Lösung von 3,45 g L-Prolin in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 12 g Natriumbicarbonat wird im Eis-Wasserbad gekühlt und unter starkem Rühren mit 4,16 g Methacryloylchlorid versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Diäthyläther extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 1 n Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, der Rückstand wird mit 3,5 g Thiolessigsäure vermischt, mit einigen Kristallen Azobisisobutyronitril versetzt und 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch in einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 75 : 25 gelöst und an einer Kieselgelsäule mit dem gleichen Lösungsmittel chromatographiert. Es wird das 1-(3-Acetylthio-2-DL-methylpropanoyl)-L-prolin erhalten.

B e i s p i e l 30

1-(3-Benzoylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3-Benzoylthio-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 31

1-(3-Phenylacetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3-Phenylace-

tylthio-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 32

1-(3-Benzoylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 29, Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester der 1-(3-Benzoylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 33

1-(3-Phenylacetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 29, Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester der 1-(3-Phenylacetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 34

1-(3-Mercapto-2-D-methylpropanoyl)-L-prolin

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin wird aus den Produkten der Beispiele 29, 32 und 33 folgendermaßen hergestellt:

0,85 g des Thioesters werden in einer 5,5 n Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird durch einen Kationenaustauscher in der H^+ -Form geschickt und mit Wasser eluiert. Die Fraktionen mit positiver Thiolreaktion werden gesammelt und gefriergetrocknet. Der erhaltene Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 0,3 g. Die Titelverbindung hat einen F. von 103 bis 104°C und einen $[\alpha]_D$ von -131° (C 2, Äthanol).

- 32-37

B e i s p i e l 35

1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-methylester

Gemäß Beispiel 3 wird 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 36

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin-amid

Beispiel 4 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des 1-(2-Benzoylthioacetyl)-L-prolin-methylesters der 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-methylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 37

3-Acetylthio-2-benzylpropionsäure

Beispiel 25 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Methacrylsäure ^{die} 2-Benzylacrylsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 38

1-(3-Acetylthio-2-benzylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3-Acetylthio-2-benzylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 39

1-(3-Acetylthio-2-benzylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 29, Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylesters der 1-(3-Acetylthio-2-benzylpropanoyl)-L-prolin-tert.-butylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

- 37 -

B e i s p i e l 40

1-(3-Mercapto-2-benzylpropanoyl)-L-prolin

Gemäß Beispiel 34 wird 1-(3-Acetylthio-2-benzylpropanoyl)-L-prolin mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol behandelt. Es wird die Titelverbindung in Form eines Öles erhalten, $R_f = 0,47$ (Kieselgel, Benzol/Essigsäure im Volumenverhältnis 75 : 25).

B e i s p i e l 41

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-hydroxyprolin

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des L-Prolin-tert.-butylesters der L-Hydroxyprolin-tert.-butylester eingesetzt wird. Der erhaltene 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-hydroxyprolin-tert.-butylester wird gemäß Beispiel 29, Verfahren A, zu 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-hydroxyprolin umgesetzt, aus dem anschließend gemäß Beispiel 34 die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 42

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des L-Prolin-tert.-butylesters der L-Azetidin-2-carbonsäure-tert.-butylester eingesetzt wird. Der erhaltene 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-azetidin-2-carbonsäure-tert.-butylester wird gemäß Beispiel 29, Verfahren A, zu 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-azetidin-2-carbonsäure umgesetzt, aus der gemäß Beispiel 34 die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 43

1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 28 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des L-Prolin-tert.-butylesters der L-Piperidin-2-carbonsäure-tert.-butylester eingesetzt wird. Der erhaltene 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure-tert.-butylester wird gemäß Beispiel 29, Verfahren A,

zur 1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure umgesetzt, aus der gemäß Beispiel 34 die Titelverbindung erhalten wird.

B e i s p i e l 44

1-(4-Benzoylthiobutanoyl)-L-prolin

Eine Lösung von 2,88 g L-Prolin in 25 ml 1 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und mit 12,5 ml 2 n Natronlauge und 3,5 g 4-Chlorbutyrylchlorid versetzt. Danach wird das Gemisch 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Suspension von 3,75 g Thiobenzoessäure und 2,4 g Kaliumcarbonat in 25 ml Wasser versetzt. Das erhaltene Gemisch wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Sodann wird der erhaltene Rückstand an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 7 : 1 chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 1,35 g der Titelverbindung. Eine geringe Menge dieser Verbindung wird in Äthylacetat gelöst und bis zu einem pH-Wert von 8 bis 10 mit Dicyclohexylamin versetzt. Es kristallisiert sofort das Dicyclohexylaminsalz vom F. 159 bis 161°C aus.

B e i s p i e l 45

1-(4-Mercaptobutanoyl)-L-prolin

1,08 g 1-(4-Benzylthiobutanoyl)-L-prolin werden in einem Gemisch von 4 ml Wasser und 2,7 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verdünnt und abfiltriert. Das Filtrat wird mit Äthylacetat extrahiert und die wäßrige Phase wird unter vermindertem Druck eingedampft. Danach wird das erhaltene Ammoniumsalz von 1-(4-Mercaptobutanoyl)-L-prolin durch Ionenaustauschchromatographie an einer Diäthylaminoäthyl-Sephadex (vernetztes Dextran)-säule mit

einem Ammoniumbicarbonat-Gradienten gereinigt. Ausbeute: 0,7 g. Anschließend wird das erhaltene Ammoniumsalz in 2 ml Wasser gelöst und durch einen Kationenaustauscher in der H^+ -Form geschickt. Die entstandene freie Säure wird mit Wasser eluiert. Die produkthaltigen Fraktionen (positiver Sulfhydryl- und Carboxylnachweis) werden gesammelt und gefriergetrocknet. Es wird die Titelverbindung erhalten. Gemäß Beispiel 44 wird daraus das Dicyclohexylammoniumsalz vom F. 157 bis $158^{\circ}C$ hergestellt.

B e i s p i e l 46

4-Brom-2-methylbuttersäure

1,4 g Äthyl-4-brom-2-methylbutanoat (hergestellt gemäß G. Jones und J. Wood, Tetrahedron Letters, Bd. 21, (1965), S. 2961) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, auf $-10^{\circ}C$ abgekühlt und tropfenweise unter Rühren mit 50 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 1 Stunde bei $-10^{\circ}C$ und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird die Umsetzung durch vorsichtige Zugabe von Wasser beendet. Die Schichten werden getrennt, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 47

1-(4-Benzoylthio-2-methylbutanoyl)-L-prolin

a) Ein Gemisch von 8 g 4-Brom-2-methylbuttersäure und 7 g Thionylchlorid wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend zur Trockene eingedampft und unter vermindertem Druck destilliert.

b) Eine Lösung von 2,88 g L-Prolin in 25 ml 1 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und mit 12,5 ml 2 n Natronlauge und 3,9 g des gemäß a) hergestellten 4-Brom-2-methylbuttersäurechlorids versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 3 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit

einer Suspension von 3,75 g Thiobenzoessäure und 2,4 g Kaliumcarbonat in 25 ml Wasser versetzt. Sodann wird das Gemisch etwa 15 Stunden gerührt, danach mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 7 : 1 chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 48

1-(4-Mercapto-2-methylbutanoyl)-L-prolin

Beispiel 45 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(4-Benzoylthiobutanoyl)-L-prolin das 1-(4-Benzoylthio-2-methylbutanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 49

4-Brom-2-benzylbuttersäure

Beispiel 46 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des Äthyl-4-brom-2-methylbutanoates das Äthyl-4-brom-2-benzylbutanoat (hergestellt gemäß G. Jones und J. Wood, Tetrahedron Letters, Bd. 21, (1965), S. 2961 mit Diäthylbenzylmalonat als Ausgangsverbindung) eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 50

1-(4-Benzoylthio-2-benzylbutanoyl)-L-prolin

Beispiel 47 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 4-Brom-2-methylbuttersäure die 4-Brom-2-benzylbuttersäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

- 37 -
42

B e i s p i e l 51

1-(4-Mercapto-2-benzylbutanoyl)-L-prolin

Beispiel 45 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(4-Benzoylthiobutanoyl)-L-prolin das 1-(4-Benzoylthio-2-benzylbutanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 52

1-(4-Mercantobutanoyl)-L-hydroxyprolin

Beispiel 44 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin^{das} (L-Hydroxyprolin eingesetzt wird. Das erhaltene 1-(4-Benzoylthiobutanoyl)-L-hydroxyprolin wird anschließend gemäß Beispiel 45 der Ammonolyse unterzogen. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 53

1-(4-Mercapto-2-benzylbutanoyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 44 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Die erhaltene 1-(4-Benzoylthiobutanoyl)-L-azetidin-2-carbonsäure wird anschließend gemäß Beispiel 45 der Ammonolyse unterzogen. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 54

1-(4-Mercantobutanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 44 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Die erhaltene 1-(4-Benzoylthiobutanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure wird anschließend gemäß Beispiel 45 der Ammonolyse unterzogen. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 55

1-(3-Acetylthiobutanoyl)-L-prolin-tert.-butylester

Eine Lösung von 5,1 g L-Prolin-tert.-butylester in 60 ml Methylenchlorid wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit

6,2 g Dicyclohexylcarbodiimid und 4,86 g 3-Acetylthiobuttersäure versetzt. Nach 15 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Chloroform als Laufmittel chromatographiert. Ausbeute: 5,2 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 56

1-(3-Acetylthiobutanoyl)-L-prolin

5,2 g des gemäß Beispiel 55 hergestellten 1-(3-Acetylthiobutanoyl)-L-prolin-tert.-butylesters werden in einem Gemisch von 60 ml Trifluoressigsäure und 30 ml Anisol gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan umgefällt. Ausbeute: 4 g der Titelverbindung. Gemäß Beispiel 44 wird das Dicyclohexylaminsalz vom F. 175 bis 176°C hergestellt.

B e i s p i e l 57

1-(3-Mercaptobutanoyl)-L-prolin

0,86 g des gemäß Beispiel 56 hergestellten 1-(3-Acetylthiobutanoyl)-L-prolins werden in 20 ml 5,5 n Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst. Das erhaltene Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand am Ionenaustauscher mit Wasser als Laufmittel chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt und gefriergetrocknet. Ausbeute: 0,6 g der Titelverbindung. Gemäß Beispiel 44 wird daraus das Dicyclohexylaminsalz vom F. 183 bis 184°C hergestellt.

- 75 -
44

B e i s p i e l 58

1-/3-(Äthoxycarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 2,03 g 3-Mercaptopropionyl-L-prolin in 30 ml 1 n Natriumbicarbonatlösung wird mit 1,2 g Chlorameisensäure-^{Äthylester} versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde bei 5°C und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 59

1-/3-(Äthoxythiocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 5,75 g L-Prolin in 50 ml 1 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 25 ml 2 n Natronlauge und 8,5 g 3-Brompropionylchlorid versetzt. Nach 5 Minuten wird das Eisbad entfernt, das Gemisch bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt und danach mit 9,6 g Kalium-Äthylxantogenat versetzt. Anschließend wird das erhaltene Gemisch etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 7 : 1 als Laufmittel chromatographiert. Es wird die Titelverbindung vom F. 94 bis 95°C erhalten.

B e i s p i e l 60

1-/3-(Benzylthiocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 1,6 g 1-(3-Mercaptopropionyl)-L-prolin in 24 ml 1 n Natriumbicarbonatlösung wird im Eisbad gekühlt und in 30 Minuten in 5 Portionen mit einer Lösung von 11 ml Benzoylthiocarbonylchlorid in 20 ml Dioxan versetzt. Danach wird das Eisbad entfernt und das erhaltene Gemisch

- 40 45

2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 61

1-/3-(Äthylthiothiocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 5,75 g L-Prolin in 50 ml 1 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 25 ml 2 n Natronlauge und 8,5 g 3-Brompropionylchlorid versetzt. Nach 5 Minuten wird das Eisbad entfernt, das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10,5 g Kalium-äthyltrithiocarbonat versetzt. Anschließend wird das Gemisch etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

E e i s p i e l 62

3-(Methylaminothiocarbonyl)-thiopropionsäure

Eine Lösung von 5,3 g 3-Mercaptopropionsäure in einem Gemisch von 250 ml Pyridin und 100 ml 0,5 n Natronlauge wird mit 4 g Methylisothiocyanat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 2 Stunden auf 40°C erwärmt und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Sodann wird der Diäthylätherextrakt zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom F. 36 bis 87°C erhalten.

B e i s p i e l 63

1- β -(Methylaminothiocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin-tert.-butylester

Eine Lösung von 1,71 g L-Prolin-tert.-butylester und 1,35 g Hydroxybenzotriazol in 10 ml Methylenchlorid wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 2,06 g Dicyclohexylcarbodiimid und 1,79 g 3-(Methylaminothiocarbonyl)-thiopropionsäure versetzt. Nach 15 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Gemisch etwa 15 Stunden gerührt. Danach wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit Äthylacetat verdünnt und bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung vom F. 129 bis 130°C erhalten.

B e i s p i e l 64

1- β -(Methylaminothiocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

A) 0,98 g 1- β -(Methylaminothiocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin-tert.-butylester werden in einem Gemisch von 3,6 ml Anisol und 7,5 ml Trifluoressigsäure gelöst. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt und danach zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird dreimal aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexanumgefällt und danach an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Benzol und Essigsäure im Volumenverhältnis 75 : 25 als Laufmittel chromatographiert. Es wird die Titelverbindung erhalten, $R_f = 0,4$ (Kieselgel, Benzol/Essigsäure 75 : 25). Das Dicyclohexylammoniumsalz hat den F. 127 bis 129°C.

B) Eine Lösung von 10,1 g 3-Mercaptopropionyl-L-prolin in einem Gemisch von 250 ml Pyridin und 100 ml 0,5 n Natronlauge wird mit 4 g Methylisothiocyanat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 2 Stunden auf 40°C erwärmt und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Hierauf wird der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst, mit konzentrier-

- 42/47

ter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Sodann wird der Äthylacetatextrakt zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 65

1-/3-(Äthylaminocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 1 g 1-(3-Mercaptopropionyl)-L-prolin in einem Gemisch von 5 ml 1 n Natronlauge und 5 ml Pyridin wird mit 0,45 ml Äthylisocyanat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 4 Stunden auf 40°C erwärmt und danach unter vermindertem Druck eingedampft. Sodann wird der Rückstand mit 0,1 n Salzsäure und Äthylacetat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten. Das Dicyclohexylammoniumsalz vom F. 150 bis 152°C wird durch Umsetzung einer Lösung der freien Säure in Äthylacetat mit Dicyclohexylamin erhalten.

B e i s p i e l 66

1-/3-(Äthoxycarbonyl)-thio-2-methylpropionyl-L-prolin

Beispiel 58 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 67

1-/3-(Äthoxycarbonyl)-thiobutanoyl-L-prolin

Beispiel 58 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 1-(3-Mercaptobutanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 68

1-/3-(Äthoxythiocarbonyl)-thiopropionyl/-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 59 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 69

1-/3-(Äthoxythiocarbonyl)-thiopropionyl/-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 59 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 70

1-/4-(Benzylthiocarbonyl)-thiobutanoyl/-L-prolin

Beispiel 60 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 4-Mercaptobutanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 71

1-/2-(Benzylthiocarbonyl)-thiopropionyl/-L-prolin

Beispiel 60 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 2-Mercaptopropionyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 72

1-/3-(Äthylthiothiocarbonyl)-thiopropionyl/-L-prolin-methylester

Eine Lösung von 1-/3-(Äthylthiothiocarbonyl)-thiopropionyl/-L-prolin in Äthylacetat wird bis zu einer bleibenden gelben Färbung mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther be-

handelt. Danach wird das Gemisch mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt, bis die gelbe Farbe verschwindet, und die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 73

1- β -(Methylaminothiocarbonyl)-thiopropionyl-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 64, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin die 1-(3-Mercaptopropionyl)-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 74

1- β -(Methylaminothiocarbonyl)-thio-2-methylpropionyl-L-prolin-amid

Beispiel 64, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-prolin-amid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 75

1- β -(Phenoxy-carbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Beispiel 58 wird mit der Änderung ^{der} wiederholt, daß anstelle von Chlorameisensäureäthylester Chlorameisensäurephenylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 76

1- β -(Phenoxy-carbonyl)-thiobutanoyl-L-prolin

Beispiel 58 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Chlorameisensäureäthylester ^{der} Chlorameisensäurephenylester und anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 4-Mercaptobutanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 77

1- β -(Phenylaminocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Beispiel 65 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Äthylisocyanat ^{das} Phenylisocyanat eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 78

1- β -(Phenäthylaminocarbonyl)-thiopropionyl-L-prolin

Beispiel 65 wird mit der Änderung wiederholt, das anstelle von Äthylisocyanat ^{das} Phenäthylisocyanat eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 79

1- β -(Äthylaminocarbonyl)-thio-2-benzylpropionyl-L-prolin

Beispiel 65 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(3-Mercaptopropionyl)-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-benzylpropionyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 80

1-(3-Methylthiopropionyl)-L-prolin

A) 51 g 3-Methylthiopropionsäuremethylester werden 30 Minuten bei 100°C mit 150 ml 10prozentiger Natronlauge hydrolysiert. Danach wird die Lösung abgekühlt, mit Diäthyläther extrahiert und danach angesäuert. Die erhaltene rohe Säure wird destilliert und mit Thionylchlorid in das Säurechlorid umgewandelt.

Eine Lösung von 11,5 g L-Prolin in 100 ml 1 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und tropfenweise unter starkem Rühren in 10 Minuten mit 6,9 g 3-Methylthiopropionsäurechlorid versetzt. Nach 5 Stunden wird das Reaktionsgemisch angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Es wird die Titelverbindung erhalten. Zur Herstellung des Dicyclohexylammoniumsalzes vom F. 169 bis 171°C wird eine Lösung der

freien Säure in Äthylacetat mit Dicyclohexylamin versetzt.

B) Eine Lösung von 115 g 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin-Äthylester und 11,5 g Natrium in 400 ml Äthanol wird mit 71 g Methyljodid versetzt. Das erhaltene Gemisch wird etwa 15 Stunden stehengelassen, danach wird das Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von Äthylacetat und Wasser gelöst. Sodann wird die organische Schicht abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es werden 98 g 1-(3-Methylthiopropionyl)-L-prolin-Äthylester erhalten, die in einem Gemisch von 200 ml Methanol und 200 ml 5 n Natronlauge suspendiert und bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt werden. Anschließend wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert, die wäßrige Phase mit Äthylacetat extrahiert, angesäuert und nochmals mit Äthylacetat extrahiert. Dieser letzte Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 81

1- β -(4-Chlorphenyl)-thiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 5,75 g L-Prolin in 50 ml 1 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 25 ml 2 n Natronlauge und 8,5 g 3-Brompropionylchlorid versetzt. Nach 5 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Danach wird der erhaltene Rückstand in einem Gemisch von 8 g 4-Chlorbenzylthiol, 4,2 g Natriumhydroxid und 300 ml Äthanol gelöst. Die erhaltene Lösung wird 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Was-

ser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 82

1- β -(Benzylthiomethyl)-thiopropionyl/-L-prolin

8,1 g 1-(3-Mercaptopropionyl)-L-prolin werden in 100 ml siedendem, flüssigem Ammoniak gelöst und bis zu einer bleibenden blauen Färbung mit kleinen Natriumstücken versetzt. Danach wird wenig Ammoniumchlorid zugegeben, bis die blaue Farbe verschwindet. Sodann wird das erhaltene Gemisch mit 6,9 g Benzylthiomethylchlorid versetzt und der Ammoniak verdampft. Die letzten Spuren des Ammoniaks werden unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Äthylacetat extrahiert. Danach wird die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 83

1- β -(Acetamidomethyl)-thiopropionyl/-L-prolin

2 g 1-(3-Mercaptopropionyl)-L-prolin und 0,89 g N-Hydroxymethylacetamid werden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird die überschüssige Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan umgefällt. Schließlich wird der Rückstand mit einem Gemisch von verdünnter Salzsäure und Äthylacetat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 84

1-(Methylthioacetyl)-L-prolin

Beispiel 80, Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Methylthiopropionsäuremethylester der Methylthioessigsäuremethylester eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung vom F. 123 bis 124°C erhalten.

B e i s p i e l 85

1-(Benzylthioacetyl)-L-prolin

Beispiel 80. Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Methylthiopropionylchlorid das Benzylthioacetylchlorid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung vom F. 86 bis 88°C erhalten.

B e i s p i e l 86

1-/3-(2-Phenyläthyl)-thiopropionyl/-L-prolin

Beispiel 80, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Methyljodid Phenäthylbromid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 87

1-/3-(Triphenylmethyl)-thiopropionyl/-L-prolin

Beispiel 80, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Methyljodid ^{das} Triphenylmethylchlorid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 88

1-(3-Methylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-amid

Beispiel 80, Verfahren B, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle des 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin-äthylesters das 1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-prolin-amid eingesetzt wird. Ohne die in Beispiel 80, Verfahren B, ausgeführte Hydrolyse wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 89

1-(3-Methylthiopropionyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 80, Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 90

1-/3-(4-Methoxyphenyl)-thiopropionyl/-L-prolin

Beispiel 81 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 4-Chlorbenzothiol das 4-Methoxybenzothiol eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 91

1-(3-Methylthiopropionyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 80, Verfahren A, wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von L-Prolin die L-Piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 92

1-/2-(4-Chlorphenyl)-thiopropionyl/-L-prolin

Beispiel 81 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Brompropionylchlorid das 2-Brompropionylchlorid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 93

1-/3-(Diphenylmethyl)-thio-2-benzylpropionyl/-L-prolin

0,92 g Diphenylmethanol und 1,5 g 1-(3-Mercapto-2-benzylpropionyl)-L-prolin werden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird die überschüssige Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 94

1-/4-(4-Chlorphenyl)-thiobutanoyl/-L-prolin

Beispiel 81 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Brompropionylchlorid das 4-Brompropionylchlorid eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 95

1-/3-(Benzylthiomethyl)-thiobutanoyl/-L-prolin

Beispiel 82 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 3-Mercaptobutanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 96

1-/4-(Acetamidomethyl)-thio-2-methylbutanoyl/-L-prolin

Beispiel 83 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1-(3-Mercaptopropanoyl)-L-prolin das 1-(4-Mercapto-2-methylbutanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 97

1-/3-(Äthylthio)-propanoyl/-L-prolin

A) Eine Lösung von 8,4 g Äthylthiosulfinat in 100 ml Methanol wird mit 10 g 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Danach wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B) Eine Lösung von 10 g 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin in Wasser wird durch vorsichtige Zugabe von Natriumhydroxid auf einem pH-Wert von 6 bis 7 gehalten und mit einer Lösung von 8,4 g Äthylthiosulfinat in 50 ml Äthanol versetzt. Das erhaltene Gemisch wird bis zur negativen Reaktion auf Thiolgruppen bei Raumtemperatur stark gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Sodann wird

die wäßrige Phase bis zum pH-Wert 3 angesäuert und nochmals mit Äthylacetat extrahiert. Der letztere Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 98

1- β -(4-Methylphenyl)-dithiopropionyl-L-prolin

Eine Lösung von 2 g 3-Mercaptopropionyl-L-prolin in 20 ml 0,5 n Natronlauge wird im Eisbad gekühlt und mit einer Lösung von 1,76 g 4-Methylphenylsulfenylchlorid in 20 ml Diäthyläther versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde stark gerührt. Danach wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 99

1-(3-Phenyldithiopropionyl)-L-prolin

Beispiel 97 wird mit ^{das} der Änderung wiederholt, daß anstelle von Äthylthiosulfonat Phenylthiosulfonat (hergestellt aus Phenyldisulfid gemäß U. Weber und P. Hartter, Z. Physiol. Chem., Bd. 351, (1970), S. 1384) eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 100

1- β -(2-Phenyläthyl)-dithiopropionyl-L-prolin

Beispiel 97 wird mit ^{das} der Änderung wiederholt, daß anstelle von Äthylthiosulfonat 2-Phenyläthylthiosulfonat (hergestellt aus Phenyläthylsulfid) eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 101

1-(3-(2-Hydroxyäthyl)-dithiopropionyl)-L-prolin

Eine Lösung von 21 g 1,1'-[(Sulfinylthio)-bis-(3-propionyl)]-bis-L-prolin in 100 ml Methanol wird mit 4,2 g Mercapto-äthanol versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Danach wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand an einer Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 102

1-(2-Äthylthiodithiopropionyl)-L-prolin

Beispiel 97 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 2-Mercaptopropionyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 103

1-(3-(4-Methylphenyl)-dithiobutanoyl)-L-prolin

Beispiel 98 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 3-Mercaptobutanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 104

1-(3-Äthylthio-2-methylpropionyl)-L-prolin-methylester

Beispiel 97 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-prolin eingesetzt wird. Das erhaltene Produkt wird anschließend gemäß Beispiel 72 mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther behandelt. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 105

1-(3-Äthylthiopropionyl)-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 97 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin die 3-Mercaptopropionyl-L-azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 106

1-3-(4-Methylphenyl)-dithio-2-methylpropionyl-L-hydroxyprolin

Beispiel 98 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-hydroxyprolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 107

1-(4-Äthylthiobutanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 97 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin die 4-Mercaptobutanoyl-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 108

1-(3-Äthylthiopropionyl)-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 97 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin die 1-(3-Mercaptopropionyl)-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 109

1-3-(2-Amino-2-carboxyethyl)-dithiopropionyl-L-prolin

Eine 0,5 molare Lösung von Dirhodan in Eisessig wird durch 10-minütiges Schütteln von 600 mg trockenem Bleithiocyanat mit einer Lösung von 75 µl Brom in 3 ml Eisessig in einem

verschlossenen Gefäß hergestellt. Das entstandene Bleibromid und überschüssiges Bleithiocyanat ^{werden} durch Zentrifugieren abgetrennt. Sodann werden 2,5 ml der erhaltenen Lösung mit 2,5 ml einer 0,41 molaren, vorher mit verdünnter Natronlauge neutralisierten Lösung von Cystein-hydrochlorid vermischt. Das erhaltene Gemisch wird sofort zu 0,75 ml einer 1,9 molaren vorher mit verdünnter Natronlauge neutralisierten Lösung von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin gegeben. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von Jod in Äthanol bis zum Beginn einer braunen Färbung titriert und auf den pH-Wert 3 eingestellt. Danach wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat durch einen Kationenaustauscher geschickt. Die Ionenaustauschersäule wird solange mit Wasser gewaschen, bis das Eluat neutrale Reaktion zeigt und dann mit einem Pyridin-Acetat-Puffergemisch vom pH-Wert 6,0 weiter eluiert. Die Fraktionen, die das Disulfid von Cystein und das 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin enthalten, werden gesammelt und zur Trockene eingedampft.

B e i s p i e l 110

1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin

0,95 g 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin werden in 20 ml Wasser gelöst und die Lösung wird mit 1 n Natronlauge auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. Anschließend wird die Lösung tropfenweise mit einer Lösung von Jod in Äthanol versetzt, wobei durch vorsichtige Zugabe von 1 n Natronlauge der pH-Wert auf 6,5 gehalten wird. Sobald eine bleibende gelbe Farbe erreicht ist, wird die Zugabe von Jod unterbrochen und die Lösung wird durch eine geringe Menge Natriumthiosulfat entfärbt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbindung erhalten. Das Dicyclohexylammoniumsalz vom F. 179 bis 180°C wird durch Zugabe von Dicyclohexylamin zu einer Lösung der freien Säure in Acetonitril hergestellt.

B e i s p i e l 111

1,1'-[Dithiobis-(2-D-methyl-3-propanoyl)]-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 3-Mercapto-2-D-methylpropanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung vom F. 236 bis 237°C erhalten.

B e i s p i e l 112

1,1'-[Dithiobis-(2-propanoyl)]-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 2-Mercaptopropanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 113

1,1'-(Dithiobisacetyl)-bis-L-hydroxyprolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropionyl-L-prolin das 1-(2-Mercaptoacetyl)-L-hydroxyprolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 114

1,1'-(Dithiobisacetyl)-bis-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin die 1-(2-Mercaptoacetyl)-L-azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 115

1,1'-[Dithiobis-(3-propanoyl)]-bis-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin die 3-Mercaptopropanoyl-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 116

1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-4-methyl-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 1-(3-Mercaptopropanoyl)-4-methyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 117

1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin die 1-(3-Mercaptopropanoyl)-5-hydroxy-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 118

1,1'-Dithiobis-(2-benzyl-3-propanoyl)-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-benzylpropanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 119

1,1'-Dithiobis-(2-methyl-3-propanoyl)-bis-L-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin die 1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-piperidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 120

1,1'-Dithiobis-(4-butanoyl)-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 4-Mercapto-2-butanoyl-L-

prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 121

1,1'-Dithiobis-(2-benzyl-4-butanoyl)-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 1-(4-Mercapto-2-benzyl-butanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 122

1,1'-Dithiobis-(3-butanoyl)-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 3-Mercapto-2-butanoyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 123

1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin-methylester

Eine Lösung von 1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin in Methanol wird bis zu einer bleibenden gelben Färbung mit einer Lösung von Diazomethan in Diäthyläther behandelt. Das erhaltene Gemisch wird nach 15 Minuten mit wenigen Tropfen Essigsäure versetzt. Danach werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 124

1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin-amid

Eine Lösung von 1,1'-Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin-methylester in Methanol wird unter Kühlung im Eiswasserbad Ammoniak gesättigt. Danach wird das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur in einem Druckgefäß aufbewahrt. Anschließend werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 125

1,1'-/Dithiobis-(2-phenyl-3-propanoyl)/-bis-L-prolin

Beispiel 110 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 3-Mercaptopropanoyl-L-prolin das 1-(3-Mercapto-2-phenylpropanoyl)-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 126

1,1'-/(Sulfinylthio)-bis-(3-propanoyl)/-bis-L-prolin

Eine Lösung von 40 g 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)/-bis-L-prolin in 500 ml Eisessig wird unter Rühren und Kühlung im Eisbad mit 0,12 Mol Peroxoessigsäure versetzt. Das erhaltene Gemisch wird etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 127

1,1'-/(Sulfonylthio)-bis-(3-propanoyl)/-bis-L-prolin

Eine Lösung von 4 g 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)/-bis-L-prolin in 80 ml Eisessig wird mit 2,0 ml einer 30prozentigen Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Anschließend wird die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 128

1,1'-/(Sulfinylthio)-bis-(2-propanoyl)/-bis-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)/-bis-L-prolin das 1,1'-/Dithiobis-(2-propanoyl)/-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 129

1,1'-/[(Sulfinylthio)-bisacetyl]-bis-L-azetidin-2-carbonsäure

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin die 1,1'-(Dithiobisacetyl)-bis-L-azetidin-2-carbonsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 130

1,1'-/[(Sulfinylthio)-bis-(3-propanoyl)]-bis-4-methyl-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin das 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-4-methyl-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 131

1,1'-/[(Sulfinylthio)-bis-(2-benzyl-3-propanoyl)]-bis-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin das 1,1'-/Dithiobis-(2-benzyl-3-propanoyl)-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 132

1,1'-/[(Sulfinylthio)-bis-(4-butanoyl)]-bis-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin das 1,1'-/Dithiobis-(4-butanoyl)-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 133

1,1'-/[(Sulfinylthio)-bis-(3-butanoyl)]-bis-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-/Dithiobis-(3-propanoyl)-bis-L-prolin das 1,1'-/Dithiobis-(3-butanoyl)-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 134

1,1'-(Sulfinylthio)-bis-(2-methyl-3-propanoyl)-bis-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-(Dithiobis-(3-propanoyl))-bis-L-prolin das 1,1'-(Dithiobis-(2-methyl-3-propanoyl))-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 135

1,1'-(Sulfinylthio)-bis-(2-phenyl-3-propanoyl)-bis-L-prolin

Beispiel 126 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-(Dithiobis-(3-propanoyl))-bis-L-prolin das 1,1'-(Dithiobis-(2-phenyl-3-propanoyl))-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 136

1-(3-{3-(2-Carboxy-1-pyrrolidinyl)-3-oxopropyl}-dithio)-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 97 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von Äthylthiosulfinat das 1,1'-(Sulfinylthio)-bis-(2-methyl-3-propanoyl)-bis-L-prolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 137

1,1'-(Sulfonylthio)-bisacetyl)-bis-L-hydroxyprolin

Beispiel 127 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-(Dithiobis-(3-propanoyl))-bis-L-prolin das 1,1'-(Dithiobisacetyl)-bis-L-hydroxyprolin eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

B e i s p i e l 138

1,1'-(Sulfonylthio)-bis-(3-propanoyl)-bis-1-piperidin-2-carbonsäure

Beispiel 127 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von 1,1'-(Dithiobis-(3-propanoyl))-bis-L-prolin die

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.